

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

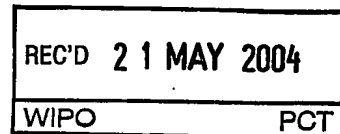
24. 3. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日 2003年 3月31日  
Date of Application:

出願番号 特願2003-097152  
Application Number:  
[ST. 10/C]: [JP2003-097152]



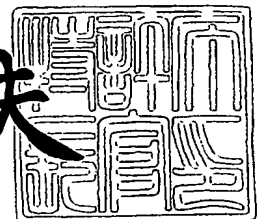
出願人 キッセイ薬品工業株式会社  
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2004年 4月30日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



【書類名】 特許願  
【整理番号】 JP-A0314-0  
【あて先】 特許庁長官殿  
【国際特許分類】 C07H 17/00  
C07D209/32  
C07D307/83  
C07D333/64

## 【発明者】

【住所又は居所】 長野県松本市岡田下岡田 8 9 - 6

【氏名】 伏見 信彦

## 【発明者】

【住所又は居所】 長野県南安曇郡三郷村明盛 4 1 5 - 1 カーサ 3 7 A 1 0  
2

【氏名】 米窪 滋

## 【発明者】

【住所又は居所】 長野県南安曇郡豊科町大字南穂高 1 4 8 - 1 ラスカサス  
安曇野 3 0 5

【氏名】 村仲 秀幸

## 【発明者】

【住所又は居所】 長野県東筑摩郡山形村 1 2 6 7

【氏名】 塩原 寛明

## 【発明者】

【住所又は居所】 長野県松本市野溝木工 1 - 2 - 3 4 キッセイ第二青友寮

【氏名】 寺西 弘孝

## 【発明者】

【住所又は居所】 長野県松本市岡田下岡田 1 3 5 0 - 9 ドミール岡田 2 0  
1

【氏名】 清水 和夫

## 【発明者】

【住所又は居所】 長野県松本市征矢野 2 - 1 - 5 9 サンガーデンエトワール A

【氏名】 伊東 史顕

## 【発明者】

【住所又は居所】 長野県塩尻市広丘郷原 1 7 6 3 - 1 8 9

【氏名】 伊佐治 正幸

## 【特許出願人】

【識別番号】 000104560

【氏名又は名称】 キッセイ薬品工業株式会社

【代表者】 神澤 陸雄

【電話番号】 0263-25-9081

## 【手数料の表示】

【予納台帳番号】 066017

【納付金額】 21,000円

## 【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

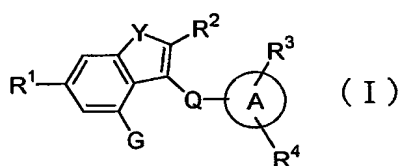
【書類名】 明細書

【発明の名称】 縮合複素環誘導体、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 下記一般式 (I) で表される縮合複素環誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

【化 1】



〔式中〕

R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、モノ又はジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、モノ又はジ [ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル)] アミノ基、カルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はカルバモイル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基であり；

R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基であり；

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、独立して、それぞれ、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルチオ基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、ヒドロキシ (C<sub>2-6</sub>アルケニル) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基、カルボキシ基、カルボキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、カルボキシ (C<sub>2-6</sub>アルケニル) 基、カルボキシ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、カルボキシ (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>2-6</sub>アルケニル) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ)

基、 $C_{1-6}$ アルキルスルフィニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $-U-V-W-N(R^5)-Z$ 、又は下記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を 1~3 個有していてもよい下記置換基 (i) ~ (x x v i i i) であり；

(i)  $C_{6-10}$ アリール基、(i i)  $C_{6-10}$ アリール- $O-$ 、(i i i)  $C_{6-10}$ アリール- $S-$ 、(i v)  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(v)  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、(v i)  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、(v i i) ヘテロアリール基、(v i i i) ヘテロアリール- $O-$ 、(i x) ヘテロアリール- $S-$ 、(x) ヘテロアリール ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(x i) ヘテロアリール ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、(x i i) ヘテロアリール ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、(x i i i)  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、(x i v)  $C_{3-8}$ シクロアルキル- $O-$ 、(x v)  $C_{3-8}$ シクロアルキル- $S-$ 、(x v i)  $C_{3-8}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(x v i i)  $C_{3-8}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、(x v i i i)  $C_{3-8}$ シクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、(x i x) ヘテロシクロアルキル基、(x x) ヘテロシクロアルキル- $O-$ 、(x x i) ヘテロシクロアルキル- $S-$ 、(x x i i) ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(x x i i i) ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、(x x i v) ヘテロシクロアルキル ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、(x x v) 芳香族環状アミノ基、(x x v i) 芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、(x x v i i) 芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基又は (x x v i i i) 芳香族環状アミノ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基

Uは、 $-O-$ 、 $-S-$ 又は単結合であり（但し、Uが $-O-$ 又は $-S-$ の場合、V及びWは同時に単結合ではない）；

Vは、水酸基を有していてもよい $C_{1-6}$ アルキレン基、 $C_{2-6}$ アルケニレン基又は単結合であり；

Wは、 $-CO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-C(=NH)-$ 又は単結合であり；

Zは、水素原子、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{6-10}$ アリール ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基、ホルミル基、 $-RA$ 、 $-COR^B$ 、 $-SO_2R^B$ 、 $-CON(R^C)R^D$ 、 $-CSN(R^C)R^D$ 、 $-SO_2NHR^A$ 又は $-C(=NR^E)N(R^F)R^G$ であり；

$R^5$ 、 $R^A$ 、 $R^C$ 及び $R^D$ は、独立して、それぞれ、水素原子、下記置換基群  $\beta$  から選択される任意の基を 1～5 個有していてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基、又は下記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を 1～3 個有していてもよい下記置換基 ( $x x i x$ )  $\sim$  ( $x x x i i$ ) であり；或いは

( $x x i x$ )  $C_{6-10}$ アリール基、( $x x x$ ) ヘテロアリール基、( $x x x i$ )  $C_{3-8}$ シクロアルキル基又は ( $x x x i i$ ) ヘテロシクロアルキル基

$Z$  及び  $R^5$  が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を 1～3 個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；若しくは

$R^C$  及び  $R^D$  が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を 1～3 個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

$R^B$  は、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{6-10}$ アリールスルホニルアミノ基、下記置換基群  $\beta$  から選択される任意の基を 1～5 個有していてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基、又は下記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を 1～3 個有していてもよい下記置換基 ( $x x x i i i$ )  $\sim$  ( $x x x v i$ ) であり；

( $x x x i i i$ )  $C_{6-10}$ アリール基、( $x x x i v$ ) ヘテロアリール基、( $x x x v$ )  $C_{3-8}$ シクロアルキル基又は ( $x x x v i$ ) ヘテロシクロアルキル基

$R^E$ 、 $R^F$  及び  $R^G$  は、独立して、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、 $C_{2-7}$ アシル基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{6-10}$ アリール ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミミドイル基、又は下記置換基群  $\beta$  から選択される任意の基を 1～5 個有していてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基であるか；或いは

$R^E$  及び  $R^F$  が結合してエチレン基を形成し；若しくは

$R^F$  及び  $R^G$  が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

$Y$  は、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は  $C_{1-6}$ アルキル基又はハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基で置換されていてもよい  $-NH-$  であり；

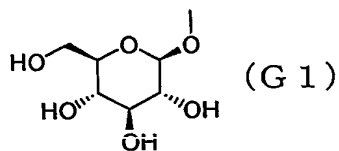
$Q$  は、 $-C_{1-6}$ アルキレンー、 $-C_{2-6}$ アルケニレンー、 $-C_{1-6}$ アルキレンー  $O-$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレンー  $S-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレンー、 $-S-C_{1-6}$ アル

キレンー、 $-C_{1-6}$ アルキレン $-O-C_{1-6}$ アルキレンー、又は $-C_{1-6}$ アルキレン $-S-C_{1-6}$ アルキレンーであり；

環Aは、 $C_{6-10}$ アリール基又はヘテロアリール基であり；

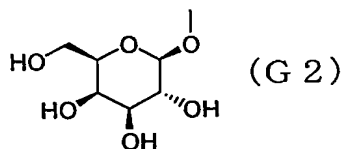
Gは、式

【化2】



または式

【化3】



で表される基であり；

〔置換基群  $\alpha$ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、及び $-CON(R^H)R^I$

〔置換基群  $\beta$ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] アミノ基、ウレイド基、ス

ルファミド基、モノ又はジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) ウレイド基、モノ又はジ [ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) ] ウレイド基、モノ又はジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) スルファミド基、モノ又はジ [ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) ] スルファミド基、C<sub>2-6</sub>アシルアミノ基、アミノ (C<sub>2-6</sub>アシルアミノ) 基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル (C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ) 基、カルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、-CON (R<sup>H</sup>) R<sup>I</sup>、及び前記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を1~3個有していてもよい下記置換基 (x x x v i i) ~ (x x x x v i i i) ;

(x x x v i i) C<sub>6-10</sub>アリール基、(x x x v i i i) C<sub>6-10</sub>アリール- $\text{O}$ -、(x x x i x) C<sub>6-10</sub>アリール (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、(x x x x) C<sub>6-10</sub>アリール (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基、(x x x x i) ヘテロアリール基、(x x x x i i) ヘテロアリール- $\text{O}$ -、(x x x x i i i) C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、(x x x x i v) C<sub>3-8</sub>シクロアルキル- $\text{O}$ -、(x x x x v) ヘテロシクロアルキル基、(x x x x v i) ヘテロシクロアルキル- $\text{O}$ -、(x x x x v i i) 脂環式アミノ基又は (x x x x v i i i) 芳香族環状アミノ基

R<sup>H</sup>及びR<sup>I</sup>は、独立して、それぞれ、水素原子、又は下記置換基群  $\gamma$  から選択される任意の基を1~3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか；或いは

両者が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群  $\delta$  から選択される任意の基を1~3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

[置換基群  $\gamma$ ]

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、アミノ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基、モノ又はジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) アミノ基、モノ又はジ [ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) ] アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) ウレイド基、モノ又はジ [ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) ] ウレイド基、モノ又はジ (C<sub>1-6</sub>アルキル) スルファミド基、モノ又はジ [ヒドロキシ (C<sub>1-6</sub>アルキル) ] スルファミド基、C<sub>2-6</sub>アシルアミノ基、アミノ (C<sub>2-6</sub>アシルアミノ) 基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル (



C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ) 基、カルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び-CON(R<sup>J</sup>)R<sup>K</sup>

[置換基群 δ]

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、アミノ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、アミノ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、モノ又はジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、モノ又はジ[ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)]アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、カルボキシ基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び-CON(R<sup>J</sup>)R<sup>K</sup>

R<sup>J</sup>及びR<sup>K</sup>は、独立して、それぞれ、水素原子、又は水酸基、アミノ基、モノ又はジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を1~3個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基であるか；或いは

両者が結合して隣接する窒素原子と共に、水酸基、アミノ基、モノ又はジ(C<sub>1-6</sub>アルキル)アミノ基、C<sub>1-6</sub>アルキル基、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を1~3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成する。

【請求項2】 R<sup>2</sup>が水素原子であり；Yが-O-、-S-又は-NH-であり；Qがエチレン基である、請求項1記載の縮合複素環誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

【請求項3】 環Aがベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環又はピリダジン環から誘導される基である、請求項1又は2記載の縮合複素環誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

【請求項4】 環Aがフェニル基である、請求項3記載の縮合複素環誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

【請求項5】 環Aがピリジル基である、請求項3記載の縮合複素環誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ。

【請求項6】 請求項1~5の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬

理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 7】 請求項 1～5 の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒト SGLT 活性阻害剤。

【請求項 8】 SGLT が SGLT1 及び／又は SGLT2 である、請求項 7 記載のヒト SGLT 活性阻害剤。

【請求項 9】 食後高血糖抑制剤である、請求項 7 又は 8 記載のヒト SGLT 活性阻害剤。

【請求項 10】 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤である、請求項 7 又は 8 記載のヒト SGLT 活性阻害剤。

【請求項 11】 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、請求項 10 記載のヒト SGLT 活性阻害剤。

【請求項 12】 耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤である、請求項 7 又は 8 記載のヒト SGLT 活性阻害剤。

【請求項 13】 剤形が徐放性製剤である、請求項 6 記載の医薬組成物。

【請求項 14】 剤形が徐放性製剤である、請求項 7～12 の何れかに記載のヒト SGLT 活性阻害剤。

【請求項 15】 インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド

ー1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチドー1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リントーアシッドージペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、請求項6記載の医薬組成物。

【請求項16】 インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファタ

ーゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、請求項7~12の何れかに記載のヒトSGLT活性阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、医薬品として有用な縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容さ

れる塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途に関するものである。

#### 【0002】

さらに詳しく述べれば、本発明は、例えば、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症又は肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤として有用な、ヒト SGLT 活性阻害作用を有する縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ、それを含有する医薬組成物およびその医薬用途に関するものである。

#### 【0003】

##### 【従来の技術】

糖尿病は食生活の変化や運動不足を背景とした生活習慣病の一つである。それ故、糖尿病患者には食事療法や運動療法が実施されているが、十分なコントロールや継続的实施が困難な場合、薬物療法が併用されている。また、糖尿病の治療により慢性合併症の発症や進展を阻止するためには、長期に亘る厳格な血糖コントロールが必要であることが大規模臨床試験により確認されている（例えば、非特許文献 1 及び 2 参照）。更には、耐糖能異常や大血管障害に関する多くの疫学研究は、糖尿病に加え、境界型である耐糖能異常も大血管障害のリスク因子であることを示しており、食後高血糖是正の必要性が着目されている（例えば、非特許文献 3 参照）。

#### 【0004】

現在、近年の糖尿病患者数の急増を背景に糖尿病治療薬として種々の薬剤が開発されており、ビグアナイド薬、スルホニルウレア薬、インスリン感受性増強薬や  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬などの糖尿病治療薬が使用されている。しかしながら、ビグアナイド薬には乳酸アシドーシス、スルホニルウレア薬には低血糖、インスリン感受性増強薬には浮腫などの副作用が認められることがある上、肥満化を促進させることが懸念されている。また、小腸における糖質の消化・吸収を遅延させる  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬が食後高血糖改善のために使用されており、その一つであるアカルボースには、耐糖能異常者に適応することにより、糖尿病の発症を予防又は遅延させる効果があることが報告されている（例えば、非特許

文献4参照)。しかしながら、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬は、単糖であるグルコース摂取による血糖上昇には作用しないため(例えば、非特許文献5参照)、最近における食事中の糖質構成の変化に伴い、更に広範な糖質吸収阻害作用が要請されている。

#### 【0005】

また、近年、腎臓において過剰なグルコースの再吸収を阻害することで尿糖の排泄を促進させて血糖値を低下させる、新しいタイプの糖尿病治療薬の研究開発が推進されている(例えば、非特許文献6参照)。また、腎臓の近位尿細管のS1領域にSGLT2(ナトリウム依存性グルコース輸送担体2)が存在し、このSGLT2が糸球体ろ過されたグルコースの再吸収に主として関与していることが報告されている(例えば、非特許文献7参照)。それ故、ヒトSGLT2を阻害することにより腎臓での過剰なグルコースの再吸収を抑制し、尿から過剰なグルコースを排泄させて血糖値を正常化することができる。また、このような尿糖排泄促進薬は過剰な血糖を尿から排泄させるため、体内での糖の蓄積が減少することから、肥満症の防止又は軽減効果や利尿効果も期待できる。更には、高血糖症に起因し、糖尿病や肥満症の進展に伴い発症する各種の関連疾患にも有用であると考えられる。

#### 【0006】

更には、糖質の吸収を司る小腸には、SGLT1(ナトリウム依存性グルコース輸送担体1)が存在することが知られている。また、ヒトSGLT1の先天性異常による機能不全の患者ではグルコース及びガラクトースの吸収が不良となることが報告されており(例えば、非特許文献8~10参照)、SGLT1はグルコースとガラクトースの吸収に関与することが確認されている(例えば、非特許文献11及び12参照)。加えて、OLETFラットやストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにおいてSGLT1のmRNAや蛋白が増加し、グルコース等の吸収が亢進していることが確認されている(例えば、非特許文献13及び14参照)。また、糖尿病患者は、一般的に糖質の消化・吸収が亢進しており、例えば、ヒト小腸において、SGLT1のmRNAや蛋白が高発現していることが確認されている(例えば、非特許文献15参照)。それ故、ヒトSGLT1を阻害する

ことにより小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害して血糖値の上昇を抑制することができ、特には、上記作用機作に基づき糖質吸収を遅延させて食後高血糖の是正が可能であると考えられる。

#### 【0007】

従って、上述の問題を軽減又は解消すべく、ヒト SGLT 活性阻害作用を有する、新しい作用機序による糖尿病治療薬の早期開発が囑望されている。

#### 【0008】

本発明記載の縮合複素環誘導体は全く新規な化合物であり、当該縮合複素環誘導体が SGLT 1 阻害活性及び／又は SGLT 2 阻害活性を有しており、小腸においてグルコースやガラクトースの吸収を阻害する、或いは腎臓での過剰なグルコースの再吸収を抑制する薬剤として有用であることは何ら報告されていない。

#### 【0009】

##### 【非特許文献1】

The Diabetes Control and Complications Trial Research Group, 「N. Engl. J. Med.」, 1993年9月, 第329巻, 第14号, p. 977-986

##### 【非特許文献2】

UK Prospective Diabetes Study Group, 「Lancet」, 1998年9月, 第352巻, 第9131号, p. 837-853

##### 【非特許文献3】

富永真琴, 「内分泌・糖尿病科」, 2001年11月, 第13巻, 第5号, p. 534-542

##### 【非特許文献4】

Jean-Louis Chiasson、外5名, 「Lancet」, 2002年6月, 第359巻, 第9323号, p. 2072-2077

##### 【非特許文献5】

小高裕之、外3名, 「日本栄養・食糧学会誌」, 1992年, 第45巻, p. 27

#### 【0010】

##### 【非特許文献6】

Luciano Rossetti、外4名, 「 J. Clin. Invest.」, 1987年5月, 第79  
巻, p. 1510-1515

【非特許文献7】

Yoshikatsu Kanai、外4名, 「 J. Clin. Invest.」, 1994年1月, 第93  
巻, p. 397-404

【非特許文献8】

馬場忠雄、外1名, 「 別冊日本臨床 領域別症候群シリーズ 」, 1998年  
, 第19号, p. 552-554

【非特許文献9】

笠原道弘、外2名, 「 最新医学 」, 1996年1月, 第51巻, 第1号, p  
. 84-90

【非特許文献10】

土屋友房、外1名, 「 日本臨牀 」, 1997年8月, 第55巻, 第8号, p  
. 2131-2139

【0011】

【非特許文献11】

金井好克, 「 腎と透析 」, 1998年12月, 第45巻, 臨時増刊号, p.  
232-237

【非特許文献12】

E.Turk、外4名, 「 Nature 」, 1991年3月, 第350巻, p. 354-  
356

【非特許文献13】

Y. Fujita、外5名, 「 Diabetologia 」, 1998年, 第41巻, p. 145  
9-1466

【非特許文献14】

J.Dyer、外5名, 「 Biochem. Soc. Trans. 」, 1997年, 第25巻, p.  
479S

【非特許文献15】

J.Dyer、外4名, 「 Am. J. Physiol. 」, 2002年2月, 第282巻, 第



2号, p. G241-G248

【0012】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、ヒト SGLT 活性阻害作用を発現する、新規な化合物を提供するものである。

【0013】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、ヒト SGLT 活性阻害作用を発現する化合物を見出すべく鋭意検討した結果、下記一般式 (I) で表されるある種の縮合複素環誘導体が、下記の如くヒト SGLT1 及び／又は SGLT2 阻害活性を発現し、血糖値上昇抑制作用若しくは血糖低下作用を有する優れた薬剤であるという知見を得、本発明を成すに至った。

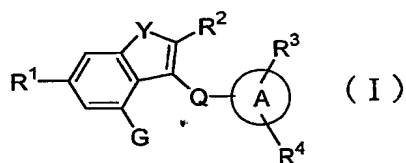
【0014】

即ち、本発明は、

(1) 下記一般式 (I) で表される縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ：

【0015】

【化4】



【0016】

〔式中〕

R<sup>1</sup>は、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、モノ又はジ (C<sub>1</sub>-6アルキル) アミノ基、C<sub>1</sub>-6アルキル基、C<sub>1</sub>-6アルコキシ基、ハロ (C<sub>1</sub>-6アルキル) 基、ハロ (C<sub>1</sub>-6アルコキシ) 基、ヒドロキシ (C<sub>1</sub>-6アルキル) 基、ヒドロキシ (C<sub>1</sub>-6アルコキシ) 基、モノ又はジ〔ヒドロキシ (C<sub>1</sub>-6アルキル)〕アミノ基、カルボキシ基、C<sub>2</sub>-7アルコキシカルボニル基、カルバモイル基又はカルバモイル (C<sub>1</sub>-6アルキル) 基であり；

R<sup>2</sup>は、水素原子、ハロゲン原子又はC<sub>1-6</sub>アルキル基であり；

R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は、独立して、それぞれ、水素原子、水酸基、ハロゲン原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基、C<sub>2-6</sub>アルケニル基、C<sub>2-6</sub>アルキニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルオキシ基、C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基、C<sub>2-6</sub>アルケニルチオ基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキルチオ)基、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、ヒドロキシ(C<sub>2-6</sub>アルケニル)基、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキルチオ)基、カルボキシ基、カルボキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、カルボキシ(C<sub>2-6</sub>アルケニル)基、カルボキシ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、カルボキシ(C<sub>1-6</sub>アルキルチオ)基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル(C<sub>2-6</sub>アルケニル)基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルキルチオ)基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基、—U—V—W—N(R<sup>5</sup>)—Z、又は下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基(i)～(xxviii)であり；

(i) C<sub>6-10</sub>アリール基、(ii) C<sub>6-10</sub>アリール—O—、(iii) C<sub>6-10</sub>アリール—S—、(iv) C<sub>6-10</sub>アリール(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、(v) C<sub>6-10</sub>アリール(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、(vi) C<sub>6-10</sub>アリール(C<sub>1-6</sub>アルキルチオ)基、(vii) ヘテロアリール基、(viii) ヘテロアリール—O—、(ix) ヘテロアリール—S—、(x) ヘテロアリール(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、(xi) ヘテロアリール(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、(xii) ヘテロアリール(C<sub>1-6</sub>アルキルチオ)基、(xiii) C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基、(xiv) C<sub>3-8</sub>シクロアルキル—O—、(xv) C<sub>3-8</sub>シクロアルキル—S—、(xvi) C<sub>3-8</sub>シクロアルキル(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、(xvii) C<sub>3-8</sub>シクロアルキル(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、(xviii) C<sub>3-8</sub>シクロアルキル(C<sub>1-6</sub>アルキルチオ)基、(xix) ヘテロシクロアルキル基、(xx) ヘテロシクロアルキル—O—、(xxi) ヘテロシクロアルキル—S—、(xxii) ヘテロシクロアルキル(C<sub>1-6</sub>アルキル)基、(xxiii) ヘテロシクロアルキル(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基、(xxiv) ヘテロシクロアルキル(C<sub>1-6</sub>アルキルチオ)基、(xxv) 芳香

族環状アミノ基、(x x v i) 芳香族環状アミノ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基、(x x v i i) 芳香族環状アミノ (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基又は (x x v i i i) 芳香族環状アミノ (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基

Uは、-O-、-S-又は単結合であり(但し、Uが-O-又は-S-の場合、V及びWは同時に単結合ではない)；

Vは、水酸基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキレン基、C<sub>2-6</sub>アルケニレン基又は単結合であり；

Wは、-CO-、-SO<sub>2</sub>-、-C(=NH)-又は単結合であり；

Zは、水素原子、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>6-10</sub>アリール (C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル) 基、ホルミル基、-R<sup>A</sup>、-COR<sup>B</sup>、-SO<sub>2</sub>R<sup>B</sup>、-CON(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>、-CSN(R<sup>C</sup>)R<sup>D</sup>、-SO<sub>2</sub>NHRA又は-C(=NRE)N(R<sup>F</sup>)R<sup>G</sup>であり；

R<sup>5</sup>、R<sup>A</sup>、R<sup>C</sup>及びR<sup>D</sup>は、独立して、それぞれ、水素原子、下記置換基群βから選択される任意の基を1～5個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、又は下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基(x x i x)～(x x x i i)であり；或いは

(x x i x) C<sub>6-10</sub>アリール基、(x x x) ヘテロアリール基、(x x x i) C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基又は(x x x i i) ヘテロシクロアルキル基

Z及びR<sup>5</sup>が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；若しくは

R<sup>C</sup>及びR<sup>D</sup>が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

R<sup>B</sup>は、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基、C<sub>6-10</sub>アリールスルホニルアミノ基、下記置換基群βから選択される任意の基を1～5個有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキル基、又は下記置換基群αから選択される任意の基を1～3個有していてもよい下記置換基(x x x i i i)～(x x x v i)であり；

(x x x i i i) C<sub>6-10</sub>アリール基、(x x x i v) ヘテロアリール基、(x x x v) C<sub>3-8</sub>シクロアルキル基又は(x x x v i) ヘテロシクロアルキル基

$R^E$ 、 $R^F$ 及び $R^G$ は、独立して、それぞれ、水素原子、シアノ基、カルバモイル基、 $C_{2-7}$ アシル基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $C_{6-10}$ アリール ( $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル) 基、ニトロ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、スルファミド基、カルバミミドイル基、又は下記置換基群  $\beta$  から選択される任意の基を 1 ~ 5 個有していてもよい  $C_{1-6}$ アルキル基であるか；或いは

$R^E$ 及び $R^F$ が結合してエチレン基を形成し；若しくは

$R^F$ 及び $R^G$ が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

Yは、 $-O-$ 、 $-S-$ 、又は $C_{1-6}$ アルキル基又はハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基で置換されていてもよい $-NH-$ であり；

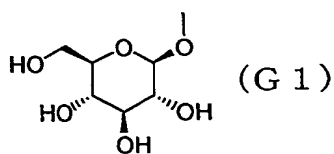
Qは、 $-C_{1-6}$ アルキレンー、 $-C_{2-6}$ アルケニレンー、 $-C_{1-6}$ アルキレンー $O-$ 、 $-C_{1-6}$ アルキレンー $S-$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキレンー、 $-S-C_{1-6}$ アルキレンー、 $-C_{1-6}$ アルキレンー $O-C_{1-6}$ アルキレンー、又は $-C_{1-6}$ アルキレンー $S-C_{1-6}$ アルキレンーであり；

環Aは、 $C_{6-10}$ アリール基又はヘテロアリール基であり；

【0017】

Gは、式

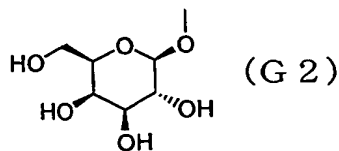
【化5】



【0018】

または式

【化6】



で表される基であり；

【0019】

〔置換基群  $\alpha$ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、スルファモイル基、及び  $-\text{CON}(\text{R}^{\text{H}})\text{R}^{\text{I}}$

〔置換基群  $\beta$ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、 $C_{1-6}$ アルキルチオ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] ウレイド基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) スルファミド基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] スルファミド基、 $C_{2-6}$ アシルアミノ基、アミノ ( $C_{2-6}$ アシルアミノ) 基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、 $-\text{CON}(\text{R}^{\text{H}})\text{R}^{\text{I}}$ 、及び前記置換基群  $\alpha$  から選択される任意の基を 1～3 個有していてもよい下記置換基 ( $\text{x x x v i i}$ )  $\sim$  ( $\text{x x x x v i i i}$ ) ;

( $\text{x x x v i i}$ )  $C_{6-10}$ アリール基、( $\text{x x x v i i i}$ )  $C_{6-10}$ アリール- $\text{O}-$ 、( $\text{x x x i x}$ )  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、( $\text{x x x x}$ )  $C_{6-10}$ アリール ( $C_{1-6}$ アルキルチオ) 基、( $\text{x x x x i}$ ) ヘテロアリール基、( $\text{x x x x i i}$ ) ヘテロアリール- $\text{O}-$ 、( $\text{x x x x i i i}$ )  $C_{3-8}$ シクロアルキル基、( $\text{x x x x i v}$ )  $C_{3-8}$ シクロアルキル- $\text{O}-$ 、( $\text{x x x x v}$ ) ヘテロシクロアルキル基、( $\text{x x x x v i}$ ) ヘテロシクロアルキル- $\text{O}-$ 、( $\text{x x x x v i i}$ )

) 脂環式アミノ基又は (x x x x v i i i) 芳香族環状アミノ基

$R^H$ 及び $R^I$ は、独立して、それぞれ、水素原子、又は下記置換基群 $\gamma$ から選択される任意の基を1～3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか；或いは

両者が結合して隣接する窒素原子と共に、下記置換基群 $\delta$ から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成し；

〔置換基群 $\gamma$ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] アミノ基、ウレイド基、スルファミド基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] ウレイド基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) スルファミド基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] スルファミド基、 $C_{2-6}$ アシルアミノ基、アミノ ( $C_{2-6}$ アシルアミノ) 基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、カルバモイル ( $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び  $-CON(R^J)R^K$

〔置換基群 $\delta$ 〕

ハロゲン原子、水酸基、アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、 $C_{1-6}$ アルコキシ基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ハロ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、アミノ ( $C_{1-6}$ アルコキシ) 基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、モノ又はジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニル基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ基、 $C_{1-6}$ アルキルスルホニルアミノ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基、カルボキシ基、 $C_{2-7}$ アルコキシカルボニル基、スルファモイル基及び  $-CON(R^J)R^K$

$R^J$ 及び $R^K$ は、独立して、それぞれ、水素原子、又は水酸基、アミノ基、モノ又はジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を1～3個有していてもよい $C_{1-6}$ アルキル基であるか；或いは

両者が結合して隣接する窒素原子と共に、水酸基、アミノ基、モノ又はジ（ $C_{1-6}$ アルキル）アミノ基、 $C_{1-6}$ アルキル基、ヒドロキシ（ $C_{1-6}$ アルキル）基、及びカルバモイル基から選択される任意の基を1～3個有していてもよい脂環式アミノ基を形成する；

#### 【0020】

(2)  $R^2$ が水素原子であり；Yが—O—、—S—又は—NH—であり；Qがエチレン基である、前記一般式（I）記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

(3) 環Aがベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環又はピリダジン環から誘導される基である、前記（1）又は（2）記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

(4) 環Aがフェニル基である、前記（3）記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

(5) 環Aがピリジル基である、前記（3）記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグ；

#### 【0021】

(6) 前記（1）～（5）の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有する医薬組成物；

(7) 前記（1）～（5）の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT活性阻害剤；

(8) 前記（1）～（5）の何れか記載の縮合複素環誘導体またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグを有効成分として含有するヒトSGLT1及び／又はヒトSGLT2活性阻害剤；

(9) 食後高血糖抑制剤である、前記（7）又は（8）記載のヒトSGLT活性阻害剤；

(10) 高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤である、前記（7）又は

(8) 記載のヒトSGLT活性阻害剤；

(11) 高血糖症に起因する疾患が、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症および痛風からなる群から選択される疾患である、前記(10)記載のヒト SGLT 活性阻害剤；

(12) 耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤である、前記(7)又は(8)記載のヒト SGLT 活性阻害剤；

(13) 剤形が徐放性製剤である、前記(6)記載の医薬組成物；

(14) 剤形が徐放性製剤である、前記(7)～(12)の何れかに記載のヒト SGLT 活性阻害剤；

#### 【0022】

(15) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- $\kappa$ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザ



イムA: コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、前記(6)記載の医薬組成物; 及び

### 【0023】

(16) インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド1-類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒド

ロキシー-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬および尿アルカリ化薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤を組合せてなる、前記(7)~(12)の何れかに記載のヒトSGLT活性阻害剤；等に関するものである。

#### 【0024】

本発明において、 $C_{1-6}$ アルキル基とは、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基をいう。 $C_{1-6}$ アルキレン基又は $-C_{1-6}$ アルキレン-とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、プロピレン基、1,1-ジメチルエチレン基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいう。 $C_{1-4}$ アルキレン基とは、メチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、プロピレン基、1,1-ジメチルエチレン基等の炭素数1~4の直鎖状または枝分かれ状のアルキレン基をいう。ヒドロキシ( $C_{1-6}$ アルキル)基とは、水酸基で置換された上記 $C_{1-6}$ アルキル基をいう。アミノ( $C_{1-6}$ アルキル)基とは、アミ

ノメチル基、2-アミノエチル基等の、アミノ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。カルバモイル(C<sub>1-6</sub>アルキル)基とは、カルバモイル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。カルボキシ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基とは、カルボキシ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。

#### 【0025】

C<sub>1-6</sub>アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基をいう。ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基とは、水酸基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。カルボキシ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基とは、カルボキシ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。アミノ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基とは、アミノ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基とは、メチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、sec-ブチルチオ基、tert-ブチルチオ基、ペンチルチオ基、イソペンチルチオ基、ネオペンチルチオ基、tert-ペンチルチオ基、ヘキシルチオ基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルチオ基をいう。ヒドロキシ(C<sub>1-6</sub>アルキルチオ)基とは、水酸基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。カルボキシ(C<sub>1-6</sub>アルキルチオ)基とは、カルボキシ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。アミノ(C<sub>1-6</sub>アルキルチオ)基とは、アミノ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。

#### 【0026】

C<sub>2-6</sub>アルケニル基とは、ビニル基、アリル基、1-プロペニル基、イソプロペニル基、1-ブテニル基、2-ブテニル基、2-メチルアリル基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニル基をいう。C<sub>2-6</sub>アルケニレン基又は-C<sub>2-6</sub>アルケニレン-とは、ビニレン基、プロペニレン基等の炭素数2~6の直鎖状または枝分かれ状のアルケニレン基をいう。C<sub>2-4</sub>アルケニレン基とは、ビニレン基、プロペニレン基等の炭素数2~4の直鎖状または枝分かれ状のア

ルケニレン基をいう。ヒドロキシ ( $C_{2-6}$ アルケニル) 基とは、水酸基で置換された上記  $C_{2-6}$ アルケニル基をいう。カルボキシ ( $C_{2-6}$ アルケニル) 基とは、カルボキシ基で置換された上記  $C_{2-6}$ アルケニル基をいう。 $C_{2-6}$ アルケニルオキシ基とは、ビニルオキシ基、アリルオキシ基、1-プロペニルオキシ基、イソプロペニルオキシ基、1-ブテニルオキシ基、2-ブテニルオキシ基、2-メチルアリルオキシ基等の炭素数 2～6 の直鎖状または枝分かれ状のアルケニルオキシ基をいう。 $C_{2-6}$ アルケニルチオ基とは、ビニルチオ基、アリルチオ基、1-プロペニルチオ基、イソプロペニルチオ基、1-ブテニルチオ基、2-ブテニルチオ基、2-メチルアリルチオ基等の炭素数 2～6 の直鎖状または枝分かれ状のアルケニルチオ基をいう。 $C_{2-6}$ アルキニル基とは、エチニル基、2-プロピニル基等の炭素数 2～6 の直鎖状または枝分かれ状のアルキニル基をいう。

#### 【0027】

モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) アミノ基とは、上記  $C_{1-6}$ アルキル基でモノ置換されたアミノ基或いは異種又は同種の上記  $C_{1-6}$ アルキル基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] アミノ基とは、上記ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基でモノ置換されたアミノ基或いは任意の上記ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基でジ置換されたアミノ基をいう。モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) ウレイド基とは、上記  $C_{1-6}$ アルキル基でモノ置換されたウレイド基或いは任意の上記  $C_{1-6}$ アルキル基でジ置換されたウレイド基をいう。モノまたはジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] ウレイド基とは、上記ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基でモノ置換されたウレイド基或いは任意の上記ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基でジ置換されたウレイド基をいう。モノまたはジ ( $C_{1-6}$ アルキル) スルファミド基とは、上記  $C_{1-6}$ アルキル基でモノ置換されたスルファミド基或いは任意の上記  $C_{1-6}$ アルキル基でジ置換されたスルファミド基をいう。モノまたはジ [ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル)] スルファミド基とは、上記ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基でモノ置換されたスルファミド基或いは任意の上記ヒドロキシ ( $C_{1-6}$ アルキル) 基でジ置換されたスルファミド基をいう。 $C_{2-7}$ アシル基とは、アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基、バレリル基、ピバロイル基、ヘキサノイル基等の炭素数 2～7 の直鎖状または枝

分かれ状のアシル基をいう。C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基とは、上記C<sub>2-7</sub>アシル基で置換されたアミノ基をいう。アミノ(C<sub>2-7</sub>アシルアミノ)基とは、2-アミノアセチルアミノ基、3-アミノプロピオニルアミノ基等の、アミノ基で置換された上記C<sub>2-7</sub>アシルアミノ基をいう。C<sub>1-6</sub>アルキルスルフィニル基とは、メチルスルフィニル基、エチルスルフィニル基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルスルフィニル基をいう。C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基とは、メタンスルホニル基、エタンスルホニル基等の炭素数1~6の直鎖状または枝分かれ状のアルキルスルホニル基をいう。C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニル基で置換されたアミノ基をいう。カルバモイル(C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ)基とは、カルバモイルメタンスルホニルアミノ基等の、カルバモイル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基をいう。C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基とは、上記C<sub>1-6</sub>アルキルスルホニルアミノ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。

#### 【0028】

ハロゲン原子とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子をいう。ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基とは、任意の上記ハロゲン原子で1~3置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。ハロ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基とは、任意の上記ハロゲン原子で1~3置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。ハロ(C<sub>1-6</sub>アルキルチオ)基とは、任意の上記ハロゲン原子で1~3置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基とは、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、イソブチルオキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、イソペンチルオキシカルボニル基、ネオペンチルオキシカルボニル基、tert-ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基等の炭素数2~7の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシカルボニル基をいう。C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルキル)基とは、上記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基とは、上記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキ

シ基をいう。C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基とは、上記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル (C<sub>2-6</sub>アルケニル) 基とは、上記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基で置換された上記C<sub>2-6</sub>アルケニル基をいう。

#### 【0029】

C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基又はC<sub>3-7</sub>シクロアルキルーとは、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基またはシクロヘプチル基をいう。C<sub>3-7</sub>シクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基とは、上記C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。C<sub>3-7</sub>シクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基とは、上記C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。C<sub>3-7</sub>シクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基とは、上記C<sub>3-7</sub>シクロアルキル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。ヘテロシクロアルキル基又はヘテロシクロアルキルーとは、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン、イミダゾリジン、オキサゾリン、ピペリジン、ピペラジン、ピラゾリジン、ピロリン、イミダゾリン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1～2個結合部位以外の環内に含む3～7員環の脂肪族ヘテロ環基、又はインドリン、イソインドリン、テトラヒドロインドリン、テトラヒドロイソインドリン、ヘキサヒドロインドリン、ヘキサヒドロイソインドリン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を1～2個結合部位以外の環内に含む5又は6員環と6員環が縮合した脂肪族ヘテロ環基をいう。ヘテロシクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基とは、上記ヘテロシクロアルキル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。ヘテロシクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基とは、上記ヘテロシクロアルキル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。ヘテロシクロアルキル (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基とは、上記ヘテロシクロアルキル基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。

#### 【0030】

C<sub>6-10</sub>アリール基又はC<sub>6-10</sub>アリールーとは、フェニル基、ナフチル基等の炭

素数 6 又は 10 の芳香族環状炭化水素基をいう。C<sub>6-10</sub>アリール (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基とは、上記 C<sub>6-10</sub>アリール基で置換された上記 C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。C<sub>6-10</sub>アリール (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基とは、上記 C<sub>6-10</sub>アリール基で置換された上記 C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。C<sub>6-10</sub>アリール (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基とは、上記 C<sub>6-10</sub>アリール基で置換された上記 C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。C<sub>6-10</sub>アリールスルホニルアミノ基とは、ベンゼンスルホニルアミノ基等の、上記 C<sub>6-10</sub>アリール基を有するスルホニルアミノ基をいう。アリール (C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル) 基とは、上記アリール基で置換された上記 C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基をいう。ヘテロアリール基又はヘテロアリールーとは、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ピロール、チオフエン、イミダゾール、ピラゾール、オキサジアゾール、チオジアゾール、テトラゾール、フラザン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を 1～4 個結合部位以外の環内に含む 5 又は 6 員環の芳香族ヘテロ環基、又はインドール、イソインドール、ベンゾフラン、イソベンゾフラン、ベンゾチオフエン、ベンゾオキサゾール、ベンゾチアゾール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、キノリン、イソキノリン、フタラジン、キノキサリン、キナゾリン、シノリン、インドリジン、ナフチリジン、プテリジン等から派生される、酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される任意のヘテロ原子を 1～4 個結合部位以外の環内に含む 5 又は 6 員環と 6 員環が縮合した芳香族ヘテロ環基をいう。ヘテロアリール (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基とは、上記ヘテロアリール基で置換された上記 C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。ヘテロアリール (C<sub>1-6</sub>アルコキシ) 基とは、上記ヘテロアリール基で置換された上記 C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。ヘテロアリール (C<sub>1-6</sub>アルキルチオ) 基とは、上記ヘテロアリール基で置換された上記 C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。

### 【0031】

脂環式アミノ基とは、モルホリノ基、チオモルホリノ基、1-アジリジニル基、1-アゼチジニル基、1-ピロリジニル基、ピペリジノ基、1-イミダゾリジニル基、1-ピペラジニル基、ピラゾリジニル基等の、結合部位の窒素原子の他に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選択される 1 個のヘテロ原子を環内に

有していてもよい、5又は6員環の脂肪族環状アミノ基をいう。芳香族環状アミノ基とは、1-イミダゾリル基、1-ピロリル基、ピラゾリル基、1-テトラゾリル基等の、結合部位の窒素原子の他に窒素原子を1～3個環内に有していてもよい5員環の芳香族環状アミノ基をいう。芳香族環状アミノ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基とは、上記芳香族環状アミノ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキル基をいう。芳香族環状アミノ(C<sub>1-6</sub>アルコキシ)基とは、上記芳香族環状アミノ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基をいう。芳香族環状アミノ(C<sub>1-6</sub>アルキルチオ)基とは、上記芳香族環状アミノ基で置換された上記C<sub>1-6</sub>アルキルチオ基をいう。

#### 【0032】

水酸基の保護基とは、メチル基、ベンジル基、メトキシメチル基、アセチル基、ピバロイル基、ベンゾイル基、tert-ブチルジメチルシリル基、tert-ブチルジフェニルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられる水酸基の保護基をいう。アミノ基の保護基とは、ベンジルオキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジル基、アセチル基、トリフルオロアセチル基等の一般的に有機合成反応において用いられるアミノ基の保護基をいう。カルボキシ基の保護基とは、メチル基、エチル基、ベンジル基、tert-ブチルジメチルシリル基、アリル基等の一般的に有機合成反応において用いられるカルボキシ基の保護基をいう。

#### 【0033】

本発明の前記一般式(I)で表される化合物は、以下の方法或いはそれらに準じた方法、又はその他文献記載の方法或いはそれらに準じた方法等に従い製造することができる。

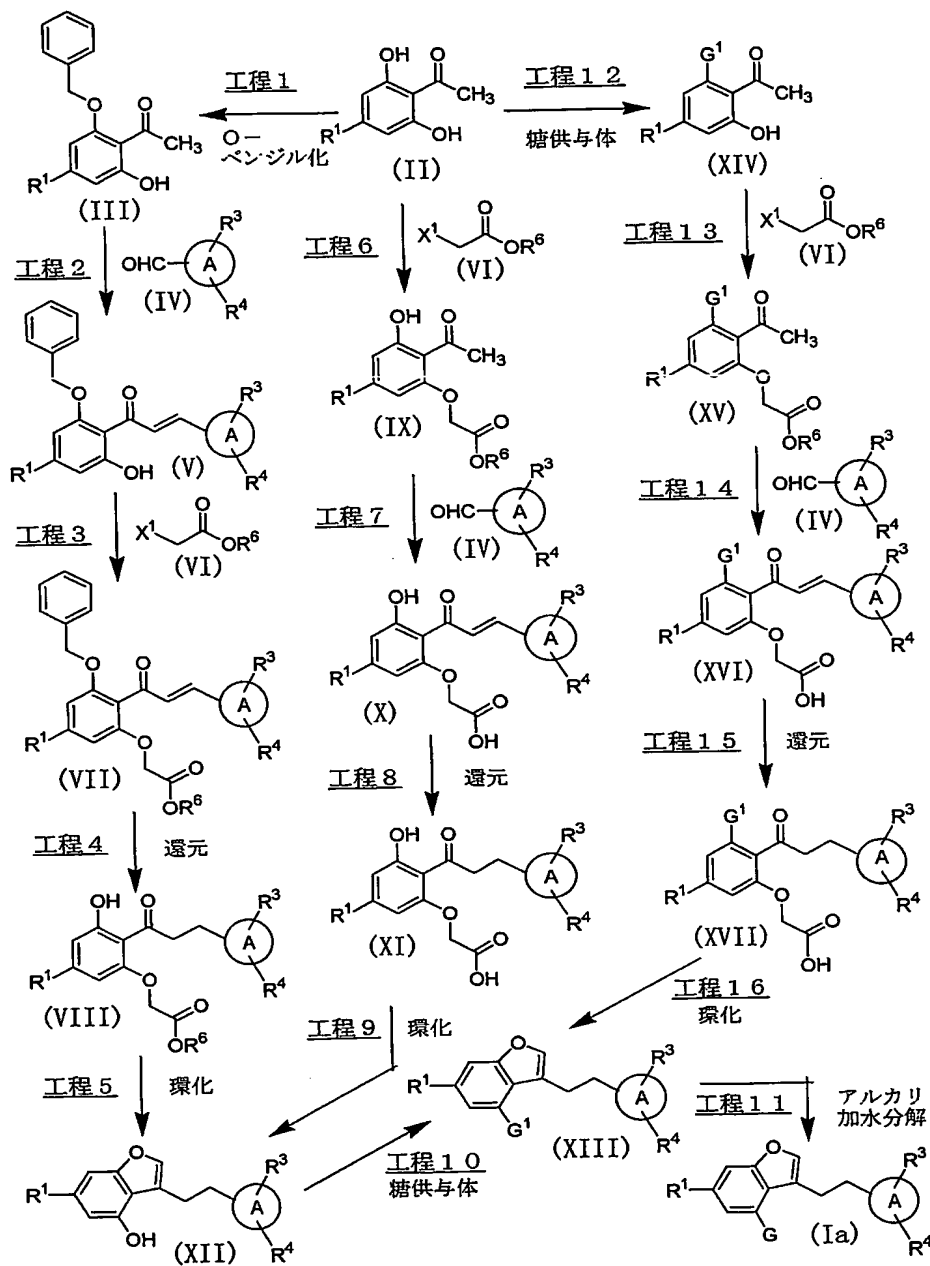
#### 【0034】

例えば、本発明の前記一般式(I)で表される化合物の内、R<sup>2</sup>が水素原子であり；Yが-O-であり；Qがエチレン基である化合物は、下記工程1～16の方法に従い製造することができる。

#### 【0035】



【化 7】



【0036】

(式中のG<sup>1</sup>は任意の水酸基が保護されている前記Gであり；R<sup>6</sup>はメチル基またはエチル基であり；X<sup>1</sup>はハロゲン原子等の脱離基であり；R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、Gおよび環Aは前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

## 【0037】

## 工程 1

前記一般式 (I I) で表されるフェノール誘導体をベンジルクロリド又はベンジブロミドを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下に O-ベンジル化することにより前記一般式 (I I I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

## 【0038】

## 工程 2

前記一般式 (I I I) で表されるケトン誘導体と前記一般式 (I V) で表されるアリールアルデヒド誘導体とを、不活性溶媒中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の塩基の存在下にアルドール反応を行うことにより前記一般式 (V) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、*n*-ブタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

## 【0039】

## 工程 3

前記一般式 (V) で表されるフェノール誘導体をプロモ酢酸メチル、プロモ酢酸エチル、クロロ酢酸メチル、クロロ酢酸エチル等の前記一般式 (V I) で表されるハロ酢酸エステルを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下に O-アルキル化することにより、前記一般式 (V I I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、

反応温度などにより異なるが、通常1時間～5日間である。

【0040】

工程4

前記一般式(VII)で表される化合物を、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元し、二重結合の還元及び脱ベンジル化を行うことにより前記一般式(VIII)で表される化合物を製造することができる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0041】

工程5

前記一般式(VIII)で表される化合物を、不活性溶媒中、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムtert-ブトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド等の塩基の存在下に環化した後、必要に応じて、1)当該反応混合物に適宜水を添加して水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムで処理し、2)得られた化合物をキノリン中銅粉末の存在下処理することにより、前記一般式(XII)で表されるベンゾフラン誘導体を製造することができる。環化反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、n-ブタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

【0042】

工程6

前記一般式(II)で表されるフェノール誘導体をプロモ酢酸メチル、プロモ酢酸エチル、クロロ酢酸メチル、クロロ酢酸エチル等の前記一般式(VI)で表されるハロ酢酸エステルを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下にO-アルキル化することにより、前記一般式(IX)で表さ

れる化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N，N－ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～5日間である。

#### 【0043】

##### 工程7

前記一般式 (IX) で表されるケトン誘導体と前記一般式 (IV) で表されるアリールアルデヒド誘導体とを、不活性溶媒中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下にアルドール反応し、同時に加水分解を行うことにより前記一般式 (X) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2－プロパノール、n－ブタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

#### 【0044】

##### 工程8

前記一般式 (X) で表される化合物の二重結合を、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより前記一般式 (XI) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2－プロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

#### 【0045】

また、前記一般式 (X) で表される化合物の二重結合を、不活性溶媒中、トリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) クロリド等のロジウム系触媒の存在下、トリエチルシラン等の試薬を用いて水素添加することにより前記一般式 (XI) で表される化合物を製造することもできる。用いられる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温

度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

#### 【0046】

##### 工程 9

前記一般式 (X I) で表される化合物を、不活性溶媒中、酢酸ナトリウム及び無水酢酸の存在下に環化し、必要に応じて、アルカリ加水分解して環化反応時にアセチル化された水酸基を脱保護することにより、前記一般式 (X I I) で表されるベンゾフラン誘導体を製造することができる。環化反応に用いられる溶媒としては、例えば、酢酸などを挙げることができ、反応温度は通常 50℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～3日間である。アルカリ加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができる。処理温度は通常 0℃～還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

#### 【0047】

##### 工程 10

前記一般式 (X I I) で表される化合物を 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルフルオリド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセト

イミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース等の糖供与体を用いて、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銀、塩化第二すず、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させることにより前記一般式 (X I I I) で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 $-30^{\circ}\text{C}$ ～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

#### 【0048】

##### 工程 11

前記一般式 (X I I I) で表される配糖体をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I a) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができる。処理温度は通常 $0^{\circ}\text{C}$ ～還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

## 【0049】

## 工程 12

前記一般式 (I I) で表される化合物を 2, 3, 4, 6-テトラ- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノシルブロミド等の糖供与体を用いて、含水不活性溶媒中、ベンジルトリ (n-ブチル) アンモニウムクロリド、ベンジルトリ (n-ブチル) アンモニウムブロミド、テトラ (n-ブチル) アンモニウム硫酸水素塩などの相間移動触媒及び水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウムなどの塩基の存在下に配糖化させることにより前記一般式 (X I V) で表される配糖体を製造することができる。用いられる不活性溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルム、トルエン、ベンゾトリフルオリド、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

## 【0050】

## 工程 13

前記一般式 (X I V) で表されるフェノール誘導体をプロモ酢酸メチル、プロモ酢酸エチル、クロロ酢酸メチル、クロロ酢酸エチル等の前記一般式 (V I) で表されるハロ酢酸エステルを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下に O-アルキル化することにより、前記一般式 (X V) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～5 日間である。

## 【0051】

## 工程 14

前記一般式 (XV) で表されるケトン誘導体と前記一般式 (IV) で表されるアリールアルデヒド誘導体とを、不活性溶媒中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム等の塩基の存在下にアルドール反応し、同時に加水分解を行うことにより前記一般式 (XVI) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、n-ブタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

## 【0052】

## 工程 15

前記一般式 (XVI) で表される化合物の二重結合を、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより前記一般式 (XVII) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

## 【0053】

また、前記一般式 (XVI) で表される化合物の二重結合を、不活性溶媒中、トリス (トリフェニルホスフィン) ロジウム (I) クロリド等のロジウム系触媒の存在下、トリエチルシラン等の試薬を用いて水素添加することにより前記一般式 (XVII) で表される化合物を製造することもできる。用いられる溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

## 【0054】

## 工程 16

前記一般式 (XVII) で表される化合物を、不活性溶媒中、酢酸ナトリウム



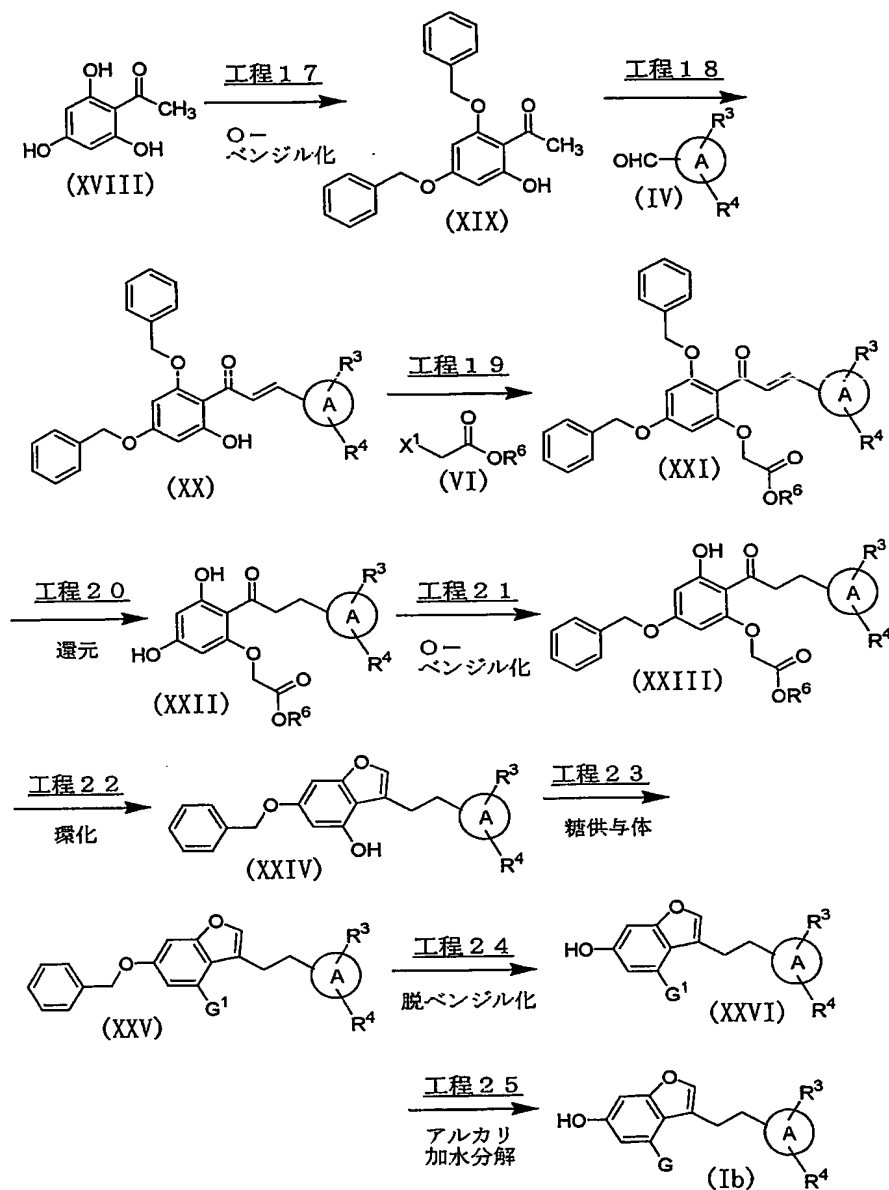
及び無水酢酸の存在下に環化することにより、前記一般式 (X I I I) で表されるベンゾフラン誘導体を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、酢酸などを挙げることができ、反応温度は通常 50℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～3 日間である。

【0055】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 $R^1$  が水酸基であり； $R^2$  が水素原子であり；Y が  $-O-$  であり；Q がエチレン基である化合物は、下記工程 17～25 の方法に従い製造することができる。

【0056】

## 【化 8】



## 【0057】

(式中の $R^3$ 、 $R^4$ 、 $R^6$ 、 $G$ 、 $G^1$ 、 $X^1$ および環Aは前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

## 【0058】

## 工程 17

前記一般式 (XVII) で表されるフェノール誘導体をベンジルクロリド又はベンジルプロミドを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の

塩基の存在下にオーベンジル化することにより前記一般式 (XIX) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

#### 【0059】

##### 工程 18

前記一般式 (XIX) で表されるケトン誘導体と前記一般式 (IV) で表されるアリールアルデヒド誘導体とを、不活性溶媒中、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド等の塩基の存在下にアルドール反応を行うことにより前記一般式 (XX) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、*n*-ブタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

#### 【0060】

##### 工程 19

前記一般式 (XX) で表されるフェノール誘導体をプロモ酢酸メチル、プロモ酢酸エチル、クロロ酢酸メチル、クロロ酢酸エチル等の前記一般式 (VI) で表されるハロ酢酸エステルを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下にオーアルキル化することにより、前記一般式 (XXI) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～5 日間である。

#### 【0061】

##### 工程 20

前記一般式 (XXI) で表される化合物を、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉

末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元し、二重結合の還元及び脱ベンジル化を行うことにより前記一般式 (X X I I) で表される化合物を製造することができる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

#### 【0062】

##### 工程 2 1

前記一般式 (X X I I) で表されるフェノール誘導体をベンジルクロリド又はベンジルブロミドを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下にO-ベンジル化することにより前記一般式 (X X I I I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～3日間である。

#### 【0063】

##### 工程 2 2

前記一般式 (X X I I I) で表される化合物を、不活性溶媒中、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t e r t -ブトキシド、ナトリウム t e r t -ブトキシド等の塩基の存在下に環化した後、必要に応じて、1) 当該反応混合物に適宜水を添加して水酸化ナトリウム又は水酸化カリウムで処理し、2) 得られた化合物をキノリン中銅粉末の存在下処理することにより、前記一般式 (X X I V) で表されるベンゾフラン誘導体を製造することができる。環化反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、n-ブタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

#### 【0064】

## 工程 23

前記一般式 (XXIV) で表される化合物を 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルフルオリド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース等の糖供与体を用いて、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銀、塩化第二すず、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させることにより前記一般式 (XXV) で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常-30℃～

還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

#### 【0065】

##### 工程 24

前記一般式 (XXV) で表される化合物を、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元し、脱ベンジル化を行うことにより前記一般式 (XXVI) で表される化合物を製造することができる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

#### 【0066】

##### 工程 25

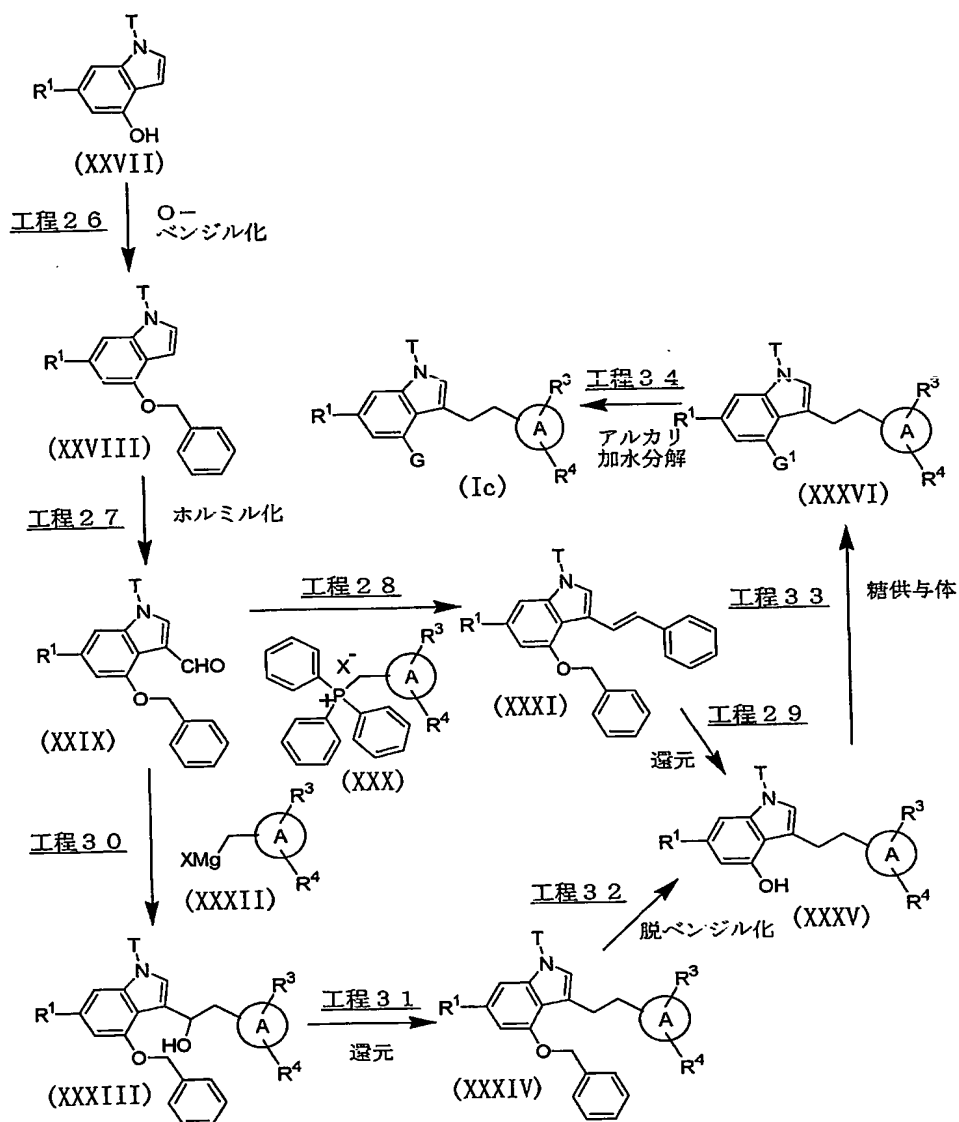
前記一般式 (XXVI) で表される配糖体をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (Ib) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができる。処理温度は通常0℃～還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

#### 【0067】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、R<sup>2</sup>が水素原子であり；YがC<sub>1-6</sub>アルキル基又はハロ (C<sub>1-6</sub>アルキル) 基で置換されていてもよい-NH-であり；Qがエチレン基である化合物は、下記工程26～34の方法に従い製造することができる。

#### 【0068】

## 【化9】



## 【0069】

(式中のTは水素原子、C<sub>1-6</sub>アルキル基又はハロ(C<sub>1-6</sub>アルキル)基であり；Xはハロゲン原子であり；R<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、G、G<sup>1</sup>および環Aは前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

## 【0070】

## 工程 26

前記一般式(XXVII)で表されるフェノール誘導体をベンジルクロリド又はベンジルブロミドを用いて、不活性溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の

塩基の存在下にO-ベンジル化することにより前記一般式 (XXVII) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

#### 【0071】

##### 工程 27

前記一般式 (XXVII) で表される化合物に対して、不活性溶媒中、オキシ塩化リンおよびN, N-ジメチルホルムアミドを用いてVilsmeier反応を行い、ホルミル基を導入することにより、前記一般式 (XXIX) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

#### 【0072】

##### 工程 28

前記一般式 (XXIX) で表される化合物と前記一般式 (XXX) で表されるホスホニウム塩とを、不活性溶媒中、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド、n-ブチルリチウム、tert-ブチルリチウムなどの塩基の存在下にWittig反応を行うことにより、前記一般式 (XXXI) で表されるオレフィン化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

#### 【0073】

##### 工程 29

前記一般式 (XXXI) で表される化合物を、不活性溶媒中、パラジウム炭素



粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元し、二重結合の還元及び脱ベンジル化を行うことにより前記一般式 (XXXV) で表される化合物を製造することができる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

#### 【0074】

##### 工程30

前記一般式 (XXIX) で表される化合物を、不活性溶媒中、前記一般式 (XXXII) で表される Grignard 試薬を用いて Grignard 反応を行うことにより、前記一般式 (XXXIII) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

#### 【0075】

##### 工程31

前記一般式 (XXXIII) で表される化合物を、不活性溶媒中、N, N-ジメチルアミノピリジン等の添加剤の存在下、ボラン・テトラヒドロフラン錯体、ボラン・ジメチルスルフィド錯体等の還元剤を用いて還元することにより前記一般式 (XXXIV) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～5日間である。

#### 【0076】

また、前記一般式 (XXXIII) で表される化合物を、不活性溶媒中、トリフルオロ酢酸、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体等の酸の存在下、トリエ

チルシラン等の試薬を用いて水素添加することにより前記一般式 (XXXIV) で表される化合物を製造することもできる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～5 日間である。

## 【0077】

## 工程 32

前記一般式 (XXXIV) で表される化合物を、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末等のパラジウム系触媒を用いて接触還元し、脱ベンジル化を行うことにより前記一般式 (XXXV) で表される化合物を製造することができる。接触還元において用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、酢酸、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

## 【0078】

## 工程 33

前記一般式 (XXXV) で表される化合物を 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルプロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルフルオリド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2

, 3, 4, 6-テトラ- $O$ -ピバロイル-1- $O$ -トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ - $D$ -ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ- $O$ -ピバロイル-1- $O$ -トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ - $D$ -ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ- $O$ -ベンゾイル-1- $O$ -トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ - $D$ -グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ- $O$ -ベンゾイル-1- $O$ -トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ - $D$ -グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ- $O$ -ベンゾイル-1- $O$ -トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ - $D$ -ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ- $O$ -ベンゾイル-1- $O$ -トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ - $D$ -ガラクトピラノース等の糖供与体を用いて、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銀、塩化第二すず、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させることにより前記一般式 (XXXVI) で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常  $-30^{\circ}\text{C}$  ~ 還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間 ~ 1 日間である。

#### 【0079】

##### 工程 34

前記一般式 (XXXVI) で表される配糖体をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (Ic) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができる。処理温度は通常  $0^{\circ}\text{C}$  ~ 還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常 30 分間 ~ 1 日間である。

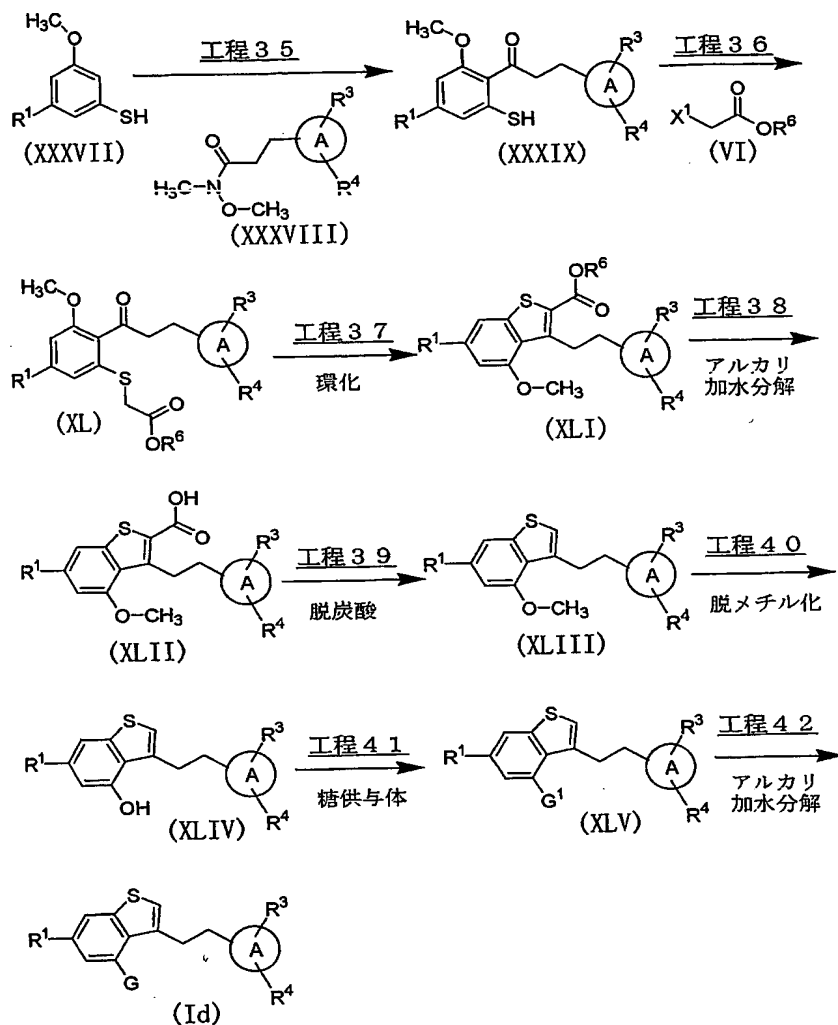
#### 【0080】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 $R^2$  が水素原子であり；Y

が-S-であり; Qがエチレン基である化合物は、下記工程35~42の方法に従い製造することができる。

【0081】

【化10】



【0082】

(式中のR<sup>1</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>6</sup>、G、G<sup>1</sup>、X<sup>1</sup>および環Aは前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

【0083】

工程 35

前記一般式 (XXXVII) で表される化合物を、N, N, N', N' -テト

ラメチルエチレンジアミン、ヘキサメチルリン酸トリアミド等の添加剤の存在下、不活性溶媒中、*n*-ブチルリチウム、*sec*-ブチルリチウム、*tert*-ブチルリチウム等のリチウム化試薬を用いて処理した後、不活性溶媒中、前記一般式(XXXVII)で表されるアミド誘導体を付加することにより前記一般式(XXXIX)で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、シクロヘキサン、*n*-ヘキサン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、両反応共に通常30分間～1日間である。

## 【0084】

## 工程36

前記一般式(XXXIX)で表されるチオフェノール誘導体をプロモ酢酸メチル、プロモ酢酸エチル、クロロ酢酸メチル、クロロ酢酸エチル等の前記一般式(VI)で表されるハロ酢酸エステルを用いて、不活性溶媒中、トリエチルアミン、*N,N*-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下に*S*-アルキル化することにより、前記一般式(XL)で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

## 【0085】

## 工程37

前記一般式(XL)で表される化合物を、不活性溶媒中、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム*tert*-ブトキシド、ナトリウム*tert*-ブトキシド等の塩基の存在下に環化することにより前記一般式(XLI)で表されるベンゾチオフェン誘導体を製造することができる。環化反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、*n*-ブタノール、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なる

が、通常 1 時間～2 日間である。

【0086】

工程 38

前記一般式 (X L I) で表される化合物をアルカリ加水分解させることにより、前記一般式 (X L I I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどを使用することができる。処理温度は通常室温～還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常 1 時間～1 日間である。

【0087】

工程 39

前記一般式 (X L I I) で表される化合物を、不活性溶媒中、銅粉末等の触媒の存在下に脱炭酸することにより前記一般式 (X L I I I) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、キノリンなどを挙げることができ、反応温度は通常 100℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

【0088】

工程 40

前記一般式 (X L I I I) で表される化合物を、不活性溶媒中、三臭化ホウ素、三塩化ホウ素等の試薬を用いて脱メチル化することにより前記一般式 (X L I V) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 -78℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

【0089】

工程 41

前記一般式 (X L I V) で表される化合物を 2, 3, 4, 6-テトラ-O-ア

セチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルフルオリド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース等の糖供与体を用いて、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銀、塩化第二すず、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させることにより前記一般式 (XLV) で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常-30℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

## 【0090】

## 工程 42

前記一般式 (XLV) で表される配糖体をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (Id) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができる。処理温度は通常 0℃～還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

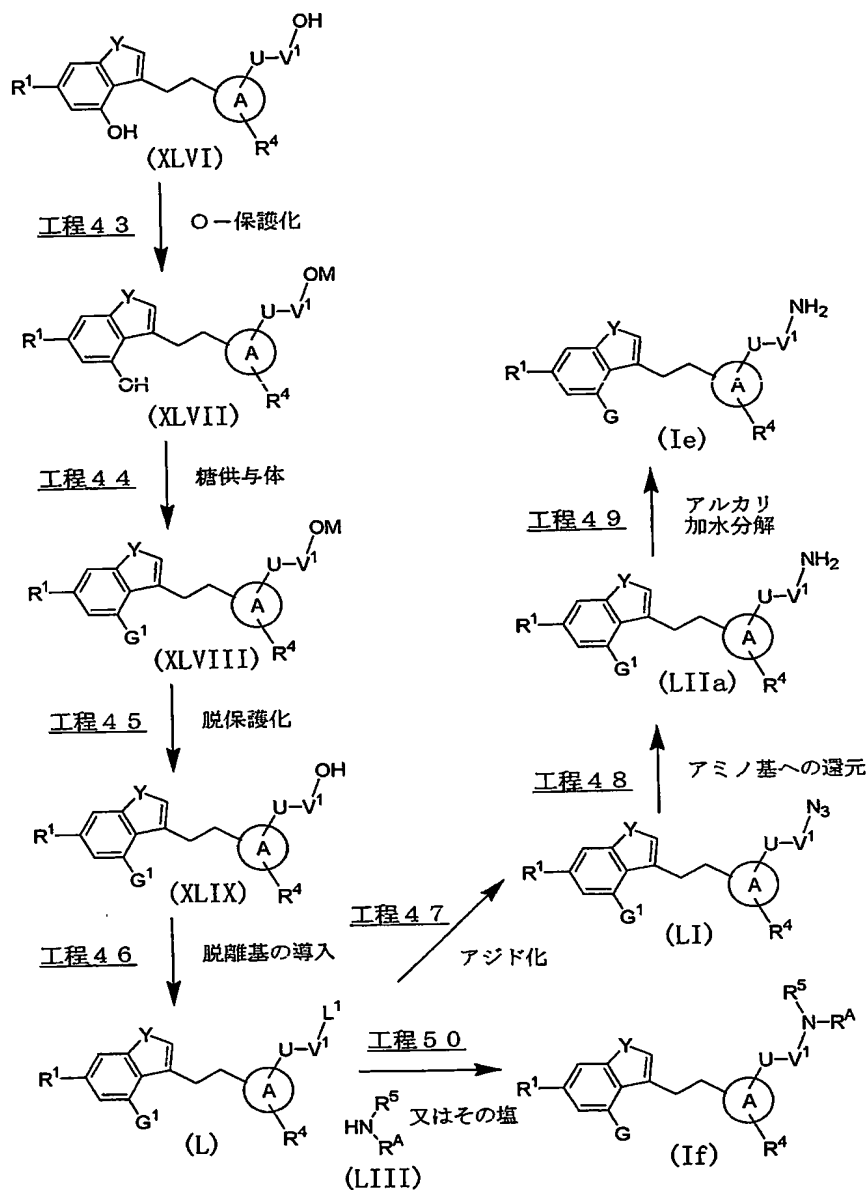
## 【0091】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 $R^2$  が水素原子であり； $Q$  がエチレン基であり； $R^3$  が  $-U-V^1-N(R^5)-R^A$  又は  $-U-V^1-NH_2$  (式中の  $V^1$  は水酸基を有していてもよい  $C_{1-6}$  アルキレン基又は  $C_{2-6}$  アルケニレン基であり； $R^5$ 、 $R^A$  及び  $U$  は前記と同じ意味である) である化合物は、下記工程 43～50 の方法に従い製造することができる。

## 【0092】



## 【化11】



## 【0093】

(式中の  $L^1$  はメシルオキシ基又はトシルオキシ基であり；Mは水酸基に対するシリル保護基であり； $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^5$ 、 $R^A$ 、G、 $G^1$ 、U、 $V^1$ 、Yおよび環Aは前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

## 【0094】

## 工程43

前記一般式 (XLVI) で表される化合物を tert-ブチルジフェニルシリ

ルクロリド、tert-ブチルジメチルシリルクロリド、トリイソプロピルシリルクロリド、トリエチルシリルクロリド等のシリル化試薬を用いて、不活性溶媒中、イミダゾール、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下にO-保護化することにより前記一般式(XLVII)で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常0℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常30分間～1日間である。

#### 【0095】

##### 工程44

前記一般式(XLVII)で表される化合物を2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルブロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルフルオリド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テト

ラー-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース等の糖供与体を用いて、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銀、塩化第二すず、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させることにより前記一般式 (XLVII) で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常 -30℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 10 分間～1 日間である。

#### 【0096】

##### 工程 45

前記一般式 (XLVII) で表される化合物を、不活性溶媒中、テトラ (n-ブチル) アンモニウムフルオリド等の試薬を用いて脱シリル化することにより前記一般式 (XLI) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフランなどを挙げることができ、反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

#### 【0097】

##### 工程 46

前記一般式 (XLI) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下、メシルクロリド、トシルクロリド等の酸クロリドを用いて脱離基を導入することにより、前記一般式 (L) で表される化合物を製造することができる。導入反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～室温であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

## 【0098】

## 工程 47

前記一般式 (L) で表される化合物を不活性溶媒中、アジ化ナトリウム等のアジド化試薬を用いてアジド化することにより、前記一般式 (L I) で表される化合物を製造することができる。アジド化反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、酢酸エチル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、N, N-ジメチルイミダゾリジノン、それらの混合溶媒などを挙げるることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

## 【0099】

## 工程 48

前記一般式 (L I) で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより前記一般式 (L I I a) で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げるることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

## 【0100】

## 工程 49

前記一般式 (L I I a) で表される化合物をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I e) で表される化合物を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、アセトニトリル、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げるることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

## 【0101】

## 工程 50

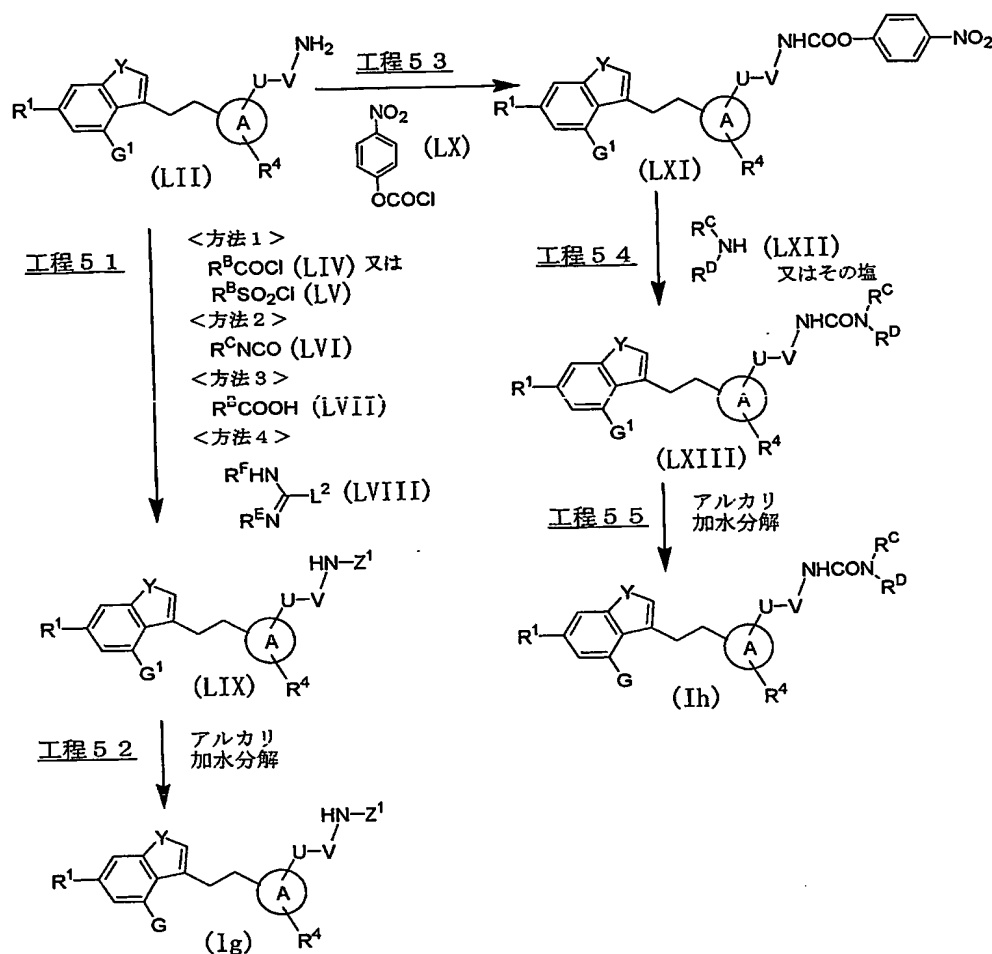
前記一般式 (L) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンダー 7-セン、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じてヨウ化ナトリウムを添加して、前記一般式 (L I I I) で表されるアミン化合物又はその塩と縮合し、必要に応じて工程 49 と同様にアルカリ加水分解をすることにより、本発明の前記一般式 (I f) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、N-メチルピロリドン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～3 日間である。

## 【0102】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 $R^2$  が水素原子であり；Q がエチレン基であり； $R^3$  が  $-U-V-NH-Z^1$  又は  $-U-V-NHCON(R^C)R^D$  (式中の  $Z^1$  は  $-COR^B$ 、 $-SO_2R^B$ 、 $-CONHR^C$  又は  $-C(=NRE)$   $NHR^F$  であり； $R^B$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、 $RE$ 、 $RF$ 、U 及び V は前記と同じ意味である) である化合物は、下記工程 51～55 の方法に従い製造することができる。

## 【0103】

## 【化12】



## 【0104】

(式中の  $\text{L}^2$  はピラゾリル基、メチルチオ基、ベンゾトリアゾリル基等の脱離基であり； $R^1$ 、 $R^4$ 、 $R^B$ 、 $R^C$ 、 $R^D$ 、 $R^E$ 、 $R^F$ 、 $G$ 、 $G^1$ 、 $U$ 、 $V$ 、 $Y$ 、 $Z^1$  および環  $A$  は前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

## 【0105】

## 工程 5.1

以下の方法 1 乃至 4 に従い処理することにより、前記一般式 (LII) で表される化合物から前記一般式 (LIX) で表される化合物を製造することができる。

。

## 【0106】

## &lt;方法1&gt;

前記一般式 (L I I) で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンダー 7-セン等の塩基の存在下、前記一般式 (L I V) 又は (L V) で表される酸クロリドと通常 0℃～還流温度で通常 30 分間～1 日間反応を行う。

【0107】

## &lt;方法2&gt;

前記一般式 (L I I) で表される化合物を、塩化メチレン、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、ピリジン、アセトニトリル、トルエン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンダー 7-セン等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式 (L V I) で表されるイソシアネート化合物と通常 0℃～還流温度で通常 30 分間～1 日間反応を行う。

【0108】

## &lt;方法3&gt;

前記一般式 (L I I) で表される化合物を、N, N-ジメチルホルムアミド、塩化メチレン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、1-エチルー 3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤の存在下、及びトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じて適宜 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式 (L V I I) で表されるカルボン酸化合物と通常 0℃～還流温度で通常 1 時間～2 日間反応を行う。

【0109】

## &lt;方法4&gt;

前記一般式 (L I I) で表される化合物を、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、トルエン、それらの混合溶媒等の不活性溶媒中、N- (ベンジルオキシカルボニル) -1H-ピラゾール-1-カルボキサミジン等の前記一般式

(L V I I I) で表されるグアニジン化試薬と通常室温～還流温度で通常 1 時間～5 日間反応を行う。

【0110】

工程 5 2

前記一般式 (L I X) で表される化合物をアルカリ加水分解させることにより、本発明の前記一般式 (I g) で表される化合物を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

【0111】

工程 5 3

前記一般式 (L I I) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンダー 7-セン等の塩基の存在下、前記式 (L X) で表される活性エステル化試薬と縮合することにより、前記一般式 (L X I) で表される活性エステル化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

【0112】

工程 5 4

前記一般式 (L X I) で表される化合物を不活性溶媒中、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンダー 7-セン、水素化ナトリウム、カリウム *tert*-ブトキシド、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下又は非存在下、前記一般式 (



LXII) で表されるアミン化合物又はその塩と縮合することにより、前記一般式 (LXIII) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、アセトニトリル、ピリジン、N, N-ジメチルホルムアミド、それらの混合溶媒などを挙げるることができる。その反応温度は通常室温～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～2 日間である。

#### 【0113】

##### 工程 55

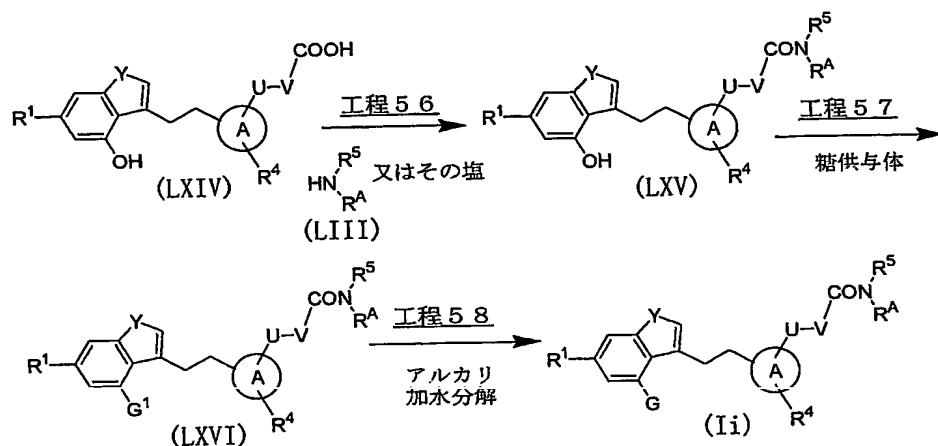
前記一般式 (LXIII) で表される化合物をアルカリ加水分解させることにより、本発明の前記一般式 (Ih) で表される化合物を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、メチルアミン、ジメチルアミンなどを挙げるることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

#### 【0114】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 $R^2$  が水素原子であり；Q がエチレン基であり； $R^3$  が  $-U-V-C(=O)N(R^5)-R^A$  (式中の  $R^5$ 、 $R^A$ 、U 及び V は前記と同じ意味である) である化合物は、下記工程 56～58 の方法に従い製造することができる。

#### 【0115】

## 【化13】



## 【0116】

(式中のR<sup>1</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>A</sup>、G、G<sup>1</sup>、U、V、Yおよび環Aは前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

## 【0117】

## 工程 5 6

前記一般式 (LXIV) で表される化合物を不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤及びトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じて適宜1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式 (LIII) で表されるアミン誘導体と縮合させることにより、前記一般式 (LXV) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

## 【0118】

## 工程 5 7

前記一般式 (LXV) で表される化合物を2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2,

3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシルプロミド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルフルオリド、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ピバロイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-グルコピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-ガラクトピラノース、2, 3, 4, 6-テトラ-O-ベンゾイル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース等の糖供与体を用いて、不活性溶媒中、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体、トリフルオロメタンスルホン酸銀、塩化第二すず、トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルなどの活性化剤の存在下に配糖化させることにより前記一般式(LXVI)で表される配糖体を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、トルエン、アセトニトリル、ニトロメタン、酢酸エチル、ジエチルエーテル、クロロホルム、それらの混合溶媒などを挙げることができ、反応温度は通常-30℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常10分間～1日間である。

【0119】

## 工程 58

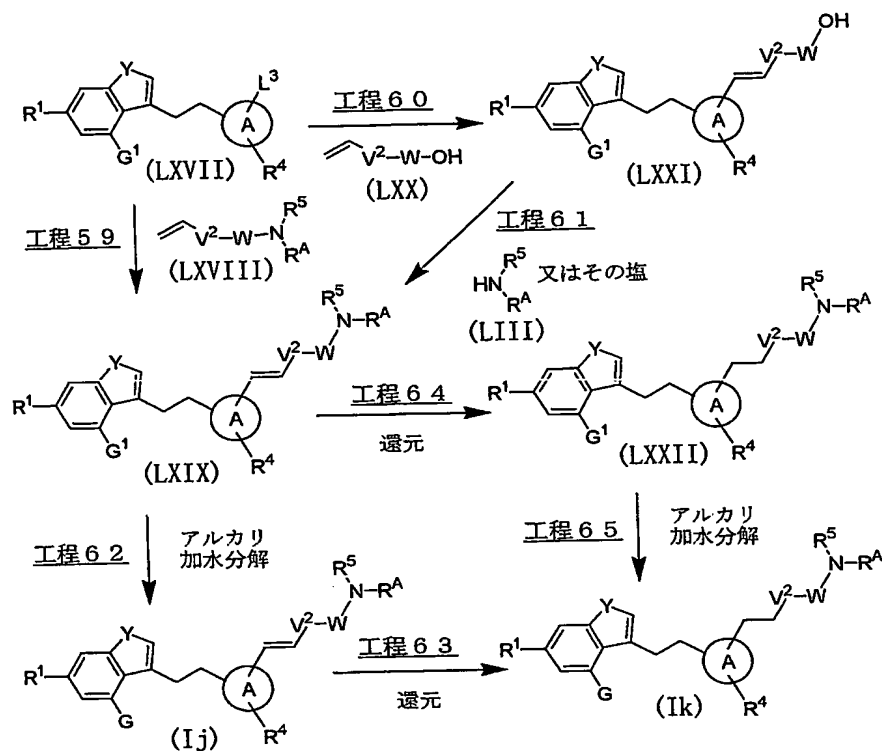
前記一般式 (L X V I) で表される配糖体をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I i) で表される化合物を製造することができる。用いられる溶媒としては、例えば、水、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げることができ、塩基性物質としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを使用することができる。処理温度は通常 0℃～還流温度であり、処理時間は使用する原料物質や溶媒、処理温度などにより異なるが、通常 30 分間～6 時間である。

## 【0120】

本発明の前記一般式 (I) で表される化合物の内、 $R^2$  が水素原子であり； $Q$  がエチレン基であり； $R^3$  が  $-CH=CH-V^2-W-N(R^5)-R^A$  又は  $-CH_2CH_2-V^2-W-N(R^5)-R^A$  (式中の  $V^2$  は水酸基を有していてもよい  $C_{1-4}$  アルキレン基、 $C_{2-4}$  アルケニレン基又は単結合であり； $R^5$ 、 $R^A$  及び  $W$  は前記と同じ意味である) である化合物は、下記工程 59～65 の方法に従い製造することができる。

## 【0121】

## 【化14】



## 【0122】

(式中の  $\text{L}^3$  は塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基であり； $\text{R}^1$ 、 $\text{R}^4$ 、 $\text{R}^5$ 、 $\text{R}^{\text{A}}$ 、 $\text{G}$ 、 $\text{G}^1$ 、 $\text{V}^2$ 、 $\text{W}$ 、 $\text{Y}$  および環  $\text{A}$  は前記と同じ意味をもつ。但し、各化合物中に水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基が存在する場合、適宜保護基を有しているものを使用しても構わない。)

## 【0123】

## 工程 59

前記一般式 (LXVII) で表される化合物を前記一般式 (LXVIII) で表されるオレフィン誘導体と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムジクロリドなどのパラジウム系触媒を用いて、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン、トリフェニルホスフィン等のホスフィン配位子の存在下又は非存在下、及びトリエチルアミン、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、フッ化セシウムなどの塩基の存在下に Heck 反応を行うことにより、前記一般式

(L X I X) で表される化合物を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げるることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

#### 【0124】

##### 工程 60

前記一般式 (L X V I I) で表される化合物を前記一般式 (L X X) で表されるオレフィン誘導体と、不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末、酢酸パラジウム、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム、ジベンジリデンアセトンパラジウム、ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウムジクロリドなどのパラジウム系触媒を用いて、トリス (2-メチルフェニル) ホスフィン、トリフェニルホスフィン等のホスフィン配位子の存在下又は非存在下、及びトリエチルアミン、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、フッ化セシウムなどの塩基の存在下に H e c k 反応を行うことにより、前記一般式 (L X X I) で表されるオレフィン誘導体を製造することができる。反応に用いられる溶媒としては、例えば、アセトニトリル、トルエン、テトラヒドロフラン、それらの混合溶媒などを挙げるることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

#### 【0125】

##### 工程 61

前記一般式 (L X X I) で表される化合物を不活性溶媒中、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩、ジシクロヘキシルカルボジイミド等の縮合剤及びトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等の塩基の存在下又は非存在下、必要に応じて適宜 1-ヒドロキシベンゾトリアゾールを添加して、前記一般式 (L I I I) で表されるアミン誘導体と縮合させることにより、前記一般式 (L X I X) で表される化合物を製造することができる。縮合反応に用いられる溶媒としては、例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、

テトラヒドロフラン、塩化メチレン、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

#### 【0126】

##### 工程 6 2

前記一般式 (L X I X) で表される化合物をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (I j) で表される化合物を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

#### 【0127】

##### 工程 6 3

前記一般式 (I j) で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより、本発明の前記一般式 (I k) で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 1 時間～2 日間である。

#### 【0128】

##### 工程 6 4

前記一般式 (L X I X) で表される化合物を不活性溶媒中、パラジウム炭素粉末などのパラジウム系触媒を用いて接触還元することにより、前記一般式 (L X X I I) で表される化合物を製造することができる。接触還元反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、酢酸エチル、それらの混合溶媒などを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～

還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常1時間～2日間である。

### 【0129】

#### 工程 65

前記一般式 (LXXII) で表される化合物をアルカリ加水分解させて保護基を除去することにより、本発明の前記一般式 (Ik) で表される化合物を製造することができる。加水分解反応に用いられる溶媒としては、例えば、メタノール、エタノール、テトラヒドロフラン、水、それらの混合溶媒などを挙げることができる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドなどを挙げることができる。その反応温度は通常 0℃～還流温度であり、反応時間は使用する原料物質や溶媒、反応温度などにより異なるが、通常 30 分間～1 日間である。

### 【0130】

前記製造方法において、水酸基、アミノ基及び／又はカルボキシ基を有する化合物においては、必要に応じて、適宜常法に従い任意に保護基を導入した後反応に供することができる。また保護基は後の工程にて適宜常法に従い除去することができる。

### 【0131】

前記製造方法において得られる本発明の前記一般式 (I) で表される化合物は、慣用の分離手段である分別再結晶法、クロマトグラフィーを用いた精製法、溶媒抽出法、固相抽出法等により単離精製することができる。

### 【0132】

本発明の前記一般式 (I) で表される縮合複素環誘導体は、常法により、その薬理学的に許容される塩とすることができる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などの鉱酸との酸付加塩、ギ酸、酢酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、プロピオン酸、クエン酸、コハク酸、酒石酸、フマル酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、炭酸、グルタミン酸、アスパラギン酸等の有機酸との酸付加塩、ナトリウム塩、カリウム塩等の無機塩基との塩、N-メチル-



D-グルカミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、2-アミノエタノール、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン、アルギニン、リジン等の有機塩基との付加塩を挙げることができる。

#### 【0133】

本発明の前記一般式（I）で表される化合物には、水やエタノール等の医薬品として許容される溶媒との溶媒和物も含まれる。

#### 【0134】

本発明の前記一般式（I）で表される縮合複素環誘導体およびそのプロドラッグのうち、不飽和結合を有する化合物には、2つの幾何異性体である、シス（Z）体の化合物及びトランス（E）体の化合物が存在するが、本発明においてはそのいずれの化合物を使用してもよい。

#### 【0135】

本発明の前記一般式（I）で表される縮合複素環誘導体およびそのプロドラッグのうち、グルコピラノシルオキシ部分又はガラクトピラノシルオキシ部分を除き不斉炭素原子を有する化合物には、2種類の光学異性体である、R配置の化合物及びS配置の化合物が存在するが、本発明においてはそのいずれの光学異性体を使用してもよく、それらの光学異性体の混合物であっても構わない。

#### 【0136】

本発明の前記一般式（I）で表される化合物のプロドラッグは、相当するハロゲン化物等のプロドラッグ化試薬を用いて、常法により、前記一般式（I）で表される化合物における水酸基及びアミノ基から選択される1以上の任意の基に、常法に従い適宜プロドラッグを構成する基を導入した後、所望に応じ、適宜常法に従い単離精製することにより製造することができる。水酸基やアミノ基において使用されるプロドラッグを構成する基としては、例えば、C<sub>2-7</sub>アシル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ（C<sub>2-7</sub>アシル）基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル（C<sub>2-7</sub>アシル）基、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基、C<sub>1-6</sub>アルコキシ（C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル）基等を挙げることができる。C<sub>1-6</sub>アルコキシ（C<sub>2-7</sub>アシル）基とは、前記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換された前記C<sub>2-7</sub>アシル基をいい、C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル（C<sub>2-7</sub>アシル）基とは、前記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基で置換さ

れた前記C<sub>2-7</sub>アシル基をいい、C<sub>1-6</sub>アルコキシ（C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル）基とは、前記C<sub>1-6</sub>アルコキシ基で置換された前記C<sub>2-7</sub>アルコキシカルボニル基をいう。また、プロドラッグを構成する基として、グルコピラノシル基又はガラクトピラノシル基を挙げることができ、例えば、グルコピラノシルオキシ基又はガラクトピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが好ましく、グルコピラノシルオキシ基の4位又は6位の水酸基に導入するのが更に好ましい。

#### 【0137】

本発明の前記一般式（I）で表される縮合複素環誘導体は、例えば、下記ヒトSGLT1又はSGLT2活性阻害作用確認試験において、強力なヒトSGLT1又はSGLT2活性阻害作用を示した。それ故、本発明の前記一般式（I）で表される縮合複素環誘導体は、小腸において優れたSGLT1活性阻害作用を発現し、或いは腎臓において優れたSGLT2活性阻害作用を発現し、血糖値の上昇を顕著に抑制し、若しくは血糖値を顕著に低下させることができる。それ故、本発明の前記一般式（I）で表される縮合複素環誘導体、その薬理学的に許容される塩及びそれらのプロドラッグは、食後高血糖抑制剤、耐糖能異常者の糖尿病への移行阻止剤、並びに小腸におけるSGLT1活性並びに腎臓におけるSGLT2活性に関連する、例えば、糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症（例えば、網膜症、神経障害、腎症、潰瘍、大血管症）、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風等の高血糖症に起因する疾患の予防または治療剤として極めて有用である。

#### 【0138】

また、本発明の化合物は、少なくとも1種の下記薬剤と適宜組み合わせて使用することもできる。本発明の化合物と組み合わせて使用できる薬剤としては、例えば、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビッグアニド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬、プロテインチロ

シンホスファターゼ1B阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール (D-chiroinositol)、グリコゲン合成酵素キナーゼ3阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1類縁体、グルカゴン様ペプチド-1アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物 (advanced glycation end products) 生成阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ (N-acetylated- $\alpha$ -linked-acid-dipeptidase) 阻害薬、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子 (PDGF)、血小板由来成長因子 (PDGF) 類縁体 (例えば、PDGF-AA、PDGF-BB、PDGF-AB)、上皮増殖因子 (EGF)、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル (bimocromol)、スロデキシド (sulodexide)、Y-128、ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物、 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニスト、アシルコエンザイムA:コレステロールアシル基転移酵素阻害薬、プロブコール、甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、コレステロール吸収阻害薬、リパーゼ阻害薬、ミクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、低比重リポ蛋白受容体増強薬、ニコチン酸誘導体、胆汁酸吸着薬、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬、食欲抑制薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニスト、利尿薬、カルシウム拮抗薬、血管拡張性降圧薬、交換神経遮断薬、中枢性降圧薬、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、抗血小板薬、尿酸生成阻害薬、尿酸排泄促進薬、尿ア

ルカリ化薬等を挙げることができる。

#### 【0139】

本発明の化合物と上記の薬剤を1種類又はそれ以上組合わせて使用する場合、本発明は、単一の製剤としての同時投与、別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による同時投与、及び別個の製剤としての同一又は異なる投与経路による間隔をずらした投与のいずれの投与形態を含み、本発明の化合物と上記の薬剤を組合わせてなる医薬とは、上記の如く単一製剤としての投与形態や別個の製剤を組み合わせた投与形態を含む。

#### 【0140】

本発明の化合物は、1種類又はそれ以上の上記薬剤と適宜組合わせて使用することにより、上記疾患の予防又は治療上相加効果以上の有利な効果を得ることができる。または、同様に、単独に使用する場合に比較してその使用量を減少させたり、或いは併用する薬剤の副作用を回避又は軽減させることができる。

#### 【0141】

組合わせて使用される薬剤の具体的な化合物や処置すべき好適な疾患について下記の通り例示するが、本発明の内容はこれらに限定されるものではなく、具体的な化合物においてはそのフリー体、及びその又は他の薬理学的に許容される塩を含む。

#### 【0142】

インスリン感受性増強薬としては、トログリタゾン、塩酸ピオグリタゾン、マレイン酸ロシグリタゾン、ダルグリタゾンナトリウム、GI-262570、イサグリタゾン (isagliptazone)、LG-100641、NC-2100、T-174、DRF-2189、CLX-0921、CS-011、GW-1929、シグリタゾン、エングリタゾンナトリウム、NIP-221等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\gamma$ アゴニスト、GW-9578、BM-170744等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\alpha$ アゴニスト、GW-409544、KRP-297、NN-622、CLX-0940、LR-90、SB-219994、DRF-4158、DRF-MDX8等のペルオキシソーム増殖薬活性化受容体 $\alpha/\gamma$ アゴニスト、ALRT-268、AGN-4204、M

X-6054、AGN-194204、LG-100754、ベクサロテン (bexarotene) 等のレチノイドX受容体アゴニスト、及びレグリキサン、ONO-5816、MBX-102、CRE-1625、FK-614、CLX-0901、CRE-1633、NN-2344、BM-13125、BM-501050、HQL-975、CLX-0900、MBX-668、MBX-675、S-15261、GW-544、AZ-242、LY-510929、AR-H049020、GW-501516等のその他のインスリン感受性増強薬が挙げられる。インスリン感受性増強薬は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また抹消におけるインスリン刺激伝達機構の異常を改善することにより、血中グルコースの組織への取り込みを亢進し血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

#### 【0143】

糖吸収阻害薬としては、アカルボース、ボグリボース、ミグリトール、CKD-711、エミグリテート、MDL-25, 637、カミグリボース、MDL-73, 945等の $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬、AZM-127等の $\alpha$ -アミラーゼ阻害薬、WO02/098893公報等記載のSGLT1活性阻害薬等の化合物が挙げられる。糖吸収阻害薬は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また食物中に含まれる炭水化物の消化管における酵素消化を阻害し、体内へのグルコース等の吸収を遅延または阻害することから、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

#### 【0144】

ビグアナイド薬としては、フェンホルミン、塩酸ブホルミン、塩酸メトホルミン等が挙げられる。ビグアナイド薬は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、また肝臓における糖新生抑制作用や組織での嫌氣的解糖促進作用あるいは抹消におけるインスリン抵抗性改善作用などにより、血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

## 【0145】

インスリン分泌促進薬としては、トルブタミド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリブリド（グリベンクラミド）、グリクラジド、1-ブチル-3-メタニリルウレア、カルブタミド、グリボルヌリド、グリピジド、グリキドン、グリソキセピド、グリブチアゾール、グリブゾール、グリヘキサミド、グリミジンナトリウム、グリピナミド、フェンブタミド、トルシクラミド、グリメピリド、ナテグリニド、ミチグリニドカルシウム水和物、レバグリニド等が挙げられる。インスリン分泌促進薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、また膵臓 $\beta$ 細胞に作用しインスリン分泌を増加させることにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

## 【0146】

SGLT2 活性阻害薬としては、T-1095を始め、特開平10-237089号公報、特開2001-288178号公報、WO01/16147公報、WO01/27128公報、WO01/68660公報、WO01/74834公報、WO01/74835公報、WO02/28872公報、WO02/36602公報、WO02/44192公報、WO02/53573公報、WO03/000712公報、WO03/020737公報等記載の化合物等が挙げられる。SGLT2 活性阻害薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高インスリン血症の処置に好ましく、また腎臓の尿細管におけるグルコースの再吸収を抑制することにより血糖値を低下させることから、糖尿病、耐糖能異常、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

## 【0147】

インスリン又はインスリン類縁体としては、ヒトインスリン、動物由来のインスリン、ヒト又は動物由来のインスリン類縁体が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

## 【0148】

グルカゴン受容体アンタゴニストとしては、BAY-27-9955、NNC

ー92-1687等が挙げられ、インスリン受容体キナーゼ刺激薬としては、TER-17411、L-783281、KRX-613等が挙げられ、トリペプチジルペプチダーゼII阻害薬としては、UCL-1397等が挙げられ、ジペプチジルペプチダーゼIV阻害薬としては、NVP-DPP728A、TSL-225、P-32/98等が挙げられ、プロテインチロシンホスファターゼ-1B阻害薬としては、PTP-112、OC-86839、PNU-177496等が挙げられ、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬としては、NN-4201、CP-368296等が挙げられ、フルクトースービスホスファターゼ阻害薬としては、R-132917等が挙げられ、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬としては、AZD-7545等が挙げられ、肝糖新生阻害薬としては、FR-225659等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1類縁体としては、エキセンジン-4 (exendin-4)、CJC-1131等が挙げられ、グルカゴン様ペプチド-1アゴニストとしては、AZM-134、LY-315902が挙げられ、アミリン、アミリン類縁体またはアミリンアゴニストとしては、酢酸プラムリンチド等が挙げられる。これらの薬剤、グルコースー6-ホスファターゼ阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3阻害薬及びグルカゴン様ペプチド-1は、特には糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、高インスリン血症の処置に好ましく、糖尿病、耐糖能異常の処置に更に好ましい。

#### 【0149】

アルドース還元酵素阻害薬としては、ガモレン酸アスコルビル、トルレスタット、エパルレスタット、ADN-138、BAL-ARI8、ZD-5522、ADN-311、GP-1447、IDD-598、フィダレスタット、ソルビニール、ポナルレスタット (ponalrestat)、リサレスタット (risarestat)、ゼナレスタット (zenarestat)、ミナルレスタット (minalrestat)、メトソルビニール、AL-1567、イミレスタット (imirestat)、M-16209、TAT、AD-5467、ゾボルレスタット、AS-3201、NZ-314、SG-210、JTT-811、リンドルレスタット (lindolrestat) が挙げられる。アルドース還元酵素阻害薬は、糖尿病性合併症組織において認められる持続的高血糖状

態におけるポリオール代謝経路の亢進により過剰に蓄積される細胞内ソルビトールをアルドース還元酵素を阻害することにより低下させることから、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

#### 【0150】

終末糖化産物生成阻害薬としては、ピリドキサミン、OPB-9195、ALT-946、ALT-711、塩酸ピマゲジン等が挙げられる。終末糖化産物生成阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により亢進される終末糖化産物生成を阻害することにより細胞障害を軽減させるため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

#### 【0151】

プロテインキナーゼC阻害薬としては、LY-333531、ミドスタウリン等が挙げられる。プロテインキナーゼC阻害薬は、糖尿病状態における持続的高血糖により認められるプロテインキナーゼC活性の亢進を抑制するため、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

#### 【0152】

$\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、ナトリウムチャンネルアンタゴニストとしては、塩酸メキシレチン、オクスカルバゼピン等が挙げられ、転写因子NF- $\kappa$ B阻害薬としては、デクスリポタム (dexlipotam) 等が挙げられ、脂質過酸化酵素阻害薬としては、メシル酸チリラザド等が挙げられ、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクト-アシッド-ジペプチダーゼ阻害薬としては、GPI-5693等が挙げられ、カルニチン誘導体としては、カルニチン、塩酸レバセカルニン、塩化レボカルニチン、レボカルニチン、ST-261等が挙げられる。これらの薬剤、インスリン様成長因子-I、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド及びY-128は、特に糖尿病性合併症の処置に好ましい。

#### 【0153】

ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイムA還元酵素阻害薬としては、セリバ



スタチンナトリウム、プラバスタチンナトリウム、ロバスタチン (lovastatin)、シンバスタチン、フルバスタチンナトリウム、アトルバスタチンカルシウム水和物、SC-45355、SQ-33600、CP-83101、BB-476、L-669262、S-2468、DMP-565、U-20685、BAY-x-2678、BAY-10-2987、ピタバスタチンカルシウム、ロスバスタチンカルシウム、コレストロン (colestolone)、ダルバスタチン (dalvastatin)、アシテメート、メバスタチン、クリルバスタチン (crilvastatin)、BMS-180431、BMY-21950、グレンバスタチン、カルバスタチン、BMY-22089、ベルバスタチン (bervastatin) 等が挙げられる。ヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素阻害薬は、特には高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、またヒドロキシメチルグルタリルコエンザイム A 還元酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

#### 【0154】

フィブラート系化合物としては、ベザフィブラート、ベクロブラート、ビニフィブラート、シプロフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クロフィブリン酸、エトフィブラート、フェノフィブラート、ゲムフィプロジル、ニコフィブラート、ピリフィブラート、ロニフィブラート、シムフィブラート、テオフィブラート、AHL-157 等が挙げられる。フィブラート系化合物は、特には高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症の処置に好ましく、また肝臓におけるリポ蛋白リパーゼの活性化や脂肪酸酸化亢進により血中トリグリセリドを低下させることから、高脂質血症、高トリグリセリド血症、アテローム性動脈硬化症の処置に更に好ましい。

#### 【0155】

$\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、BRL-28410、SR-58611A、ICI-198157、ZD-2079、BMS-194449

、BRL-37344、CP-331679、CP-114271、L-750355、BMS-187413、SR-59062A、BMS-210285、LY-377604、SWR-0342SA、AZ-40140、SB-226552、D-7114、BRL-35135、FR-149175、BRL-26830A、CL-316243、AJ-9677、GW-427353、N-5984、GW-2696、YM178等が挙げられる。 $\beta_3$ -アドレナリン受容体アゴニストは、特に肥満症、高インスリン血症、高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、また脂肪における $\beta_3$ -アドレナリン受容体を刺激し脂肪酸酸化の亢進によりエネルギーを消費させることから、肥満症、高インスリン血症の処置に更に好ましい。

#### 【0156】

アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬としては、NTE-122、MCC-147、PD-132301-2、DUP-129、U-73482、U-76807、RP-70676、P-06139、CP-113818、RP-73163、FR-129169、FY-038、EAB-309、KY-455、LS-3115、FR-145237、T-2591、J-104127、R-755、FCE-28654、YIC-C8-434、アバシミブ (avasimibe)、CI-976、RP-64477、F-1394、エルダシミブ (eldacimibe)、CS-505、CL-283546、YM-17E、レシミビデ (lecimibide)、447C88、YM-750、E-5324、KW-3033、HL-004、エフルシミブ (eflucimibe) 等が挙げられる。アシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素阻害薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましく、またアシルコエンザイムA：コレステロールアシル基転移酵素を阻害することにより血中コレステロールを低下させることから、高脂質血症、高コレステロール血症の処置に更に好ましい。

#### 【0157】

甲状腺ホルモン受容体アゴニストとしては、リオチロニンナトリウム、レボチ

ロキシナトリウム、KB-2611等が挙げられ、コレステロール吸収阻害薬としては、エゼチミブ、SCH-48461等が挙げられ、リパーゼ阻害薬としては、オルリスタット、ATL-962、AZM-131、RED-103004等が挙げられ、カルニチンパルミトイルトランスフェラーゼ阻害薬としては、エトモキシル等が挙げられ、スクアレン合成酵素阻害薬としては、SDZ-268-198、BMS-188494、A-87049、RPR-101821、ZD-9720、RPR-107393、ER-27856等が挙げられ、ニコチン酸誘導体としては、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ニコモール、ニセリトロール、アシピモクス、ニコランジル等が挙げられ、胆汁酸吸着薬としては、コレスチラミン、コレスチラン、塩酸コレセベラム、GT-102-279等が挙げられ、ナトリウム共役胆汁酸トランスポーター阻害薬としては、264W94、S-8921、SD-5613等が挙げられ、コレステロールエステル転送タンパク阻害薬としては、PNU-107368E、SC-795、JTT-705、CP-529414等が挙げられる。これらの薬剤、プロブコール、マイクロソームトリグリセリドトランスファープロテイン阻害薬、リポキシゲナーゼ阻害薬及び低比重リポ蛋白受容体増強薬は、特に高脂質血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常の処置に好ましい。

#### 【0158】

食欲抑制薬としては、モノアミン再吸収阻害薬、セロトニン再吸収阻害薬、セロトニン放出刺激薬、セロトニンアゴニスト（特に5HT<sub>2C</sub>-アゴニスト）、ノルアドレナリン再吸収阻害薬、ノルアドレナリン放出刺激薬、 $\alpha_1$ -アドレナリン受容体アゴニスト、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニスト、ドーパミンアゴニスト、カンナビノイド受容体アンタゴニスト、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、H<sub>3</sub>-ヒスタミンアンタゴニスト、L-ヒスチジン、レプチン、レプチン類縁体、レプチン受容体アゴニスト、メラノコルチン受容体アゴニスト（特にMC3-Rアゴニスト、MC4-Rアゴニスト）、 $\alpha$ -メラニン細胞刺激ホルモン、コカイン-アンドアンフェタミン-レギュレーテドトランスクリプト、マホガニータンパク、エンテロスタチンアゴニスト、カルシトニン、カルシトニン遺伝子関連ペプチド、ボンベシン、コレシストキニンアゴニスト（特にCCCK-Aア

ゴニスト)、コルチコトロピン放出ホルモン、コルチコトロピン放出ホルモン類縁体、コルチコトロピン放出ホルモンアゴニスト、ウロコルチン、ソマトスタチン、ソマトスタチン類縁体、ソマトスタチン受容体アゴニスト、下垂体アデニレートシクラーゼ活性化ペプチド、脳由来神経成長因子、シリアリーニュートロピックファクター、サイロトロピン放出ホルモン、ニューロテンシン、ソーバジン、ニューロペプチドYアンタゴニスト、オピオイドペプチドアンタゴニスト、ガラニンアンタゴニスト、メラニン-コンセントレイティングホルモン受容体アンタゴニスト、アグーチ関連蛋白阻害薬、オレキシン受容体アンタゴニスト等が挙げられる。具体的には、モノアミン再吸収阻害薬としては、マジンドール等が挙げられ、セロトニン再吸収阻害薬としては、塩酸デクスフェンフルラミン、フェンフルラミン、塩酸シブトラミン、マレイン酸フルボキサミン、塩酸セルトラリン等が挙げられ、セロトニンアゴニストとしては、イノトリプタン、(+ )ノルフェンフルラミン等が挙げられ、ノルアドレナリン再吸収阻害薬としては、ブプロピオン、GW-320659等が挙げられ、ノルアドレナリン放出刺激薬としては、ロリプラム、YM-992等が挙げられ、 $\beta_2$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、アンフェタミン、デキストロアンフェタミン、フェンテルミン、ベンズフェタミン、メタアンフェタミン、フェンジメトラジン、フェンメトラジン、ジエチルプロピオン、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等が挙げられ、ドーパミンアゴニストとしては、ER-230、ドプレキシン、メシル酸プロモクリプチンが挙げられ、カンナビノイド受容体アンタゴニストとしては、リモナバント等が挙げられ、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニストとしては、トピラマート等が挙げられ、 $H_3$ -ヒスタミンアンタゴニストとしてはGT-2394等が挙げられ、レプチン、レプチン類縁体またはレプチン受容体アゴニストとしては、LY-355101等が挙げられ、コレシストキニンアゴニスト(特にCCK-Aアゴニスト)としては、SR-146131、SSR-125180、BP-3.200、A-71623、FPL-15849、GI-248573、GW-7178、GI-181771、GW-7854、A-71378等が挙げられ、ニューロペプチドYアンタゴニストとしては、SR-120819-A、PD-160170、NGD-95-1、BIBP-3226

、1229-U-91、CGP-71683、BIBO-3304、CP-671906-01、J-115814等が挙げられる。食欲抑制薬は、特に糖尿病、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症、高脂血症、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、脂質代謝異常、アテローム性動脈硬化症、高血圧、うつ血性心不全、浮腫、高尿酸血症、痛風の処置に好ましく、また中枢の食欲調節系における脳内モノアミンや生理活性ペプチドの作用を促進あるいは阻害することによって食欲を抑制し、摂取エネルギーを減少させることから、肥満症の処置に更に好ましい。

#### 【0159】

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、カプトプリル、マレイン酸エナラプリル、アラセプリル、塩酸デラプリル、ラミプリル、リシノプリル、塩酸イミダプリル、塩酸ベナゼプリル、セロナプリル—水和物、シラザプリル、フォシノプリルナトリウム、ペリンドプリルエルブミン、モベルチプリルカルシウム、塩酸キナプリル、塩酸スピラプリル、塩酸テモカプリル、トランドラプリル、ゾフェノプリルカルシウム、塩酸モエキシプリル (moexipril)、レンチアプリル等が挙げられる。アンジオテンシン変換酵素阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

#### 【0160】

中性エンドペプチダーゼ阻害薬としては、オマパトリラート、MDL-100240、ファシドトリル (fasidotril)、サムパトリラート、GW-660511X、ミキサンプリル (mixanpril)、SA-7060、E-4030、SLV-306、エカドトリル等が挙げられる。中性エンドペプチダーゼ阻害薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

#### 【0161】

アンジオテンシンII受容体拮抗薬としては、カンデサルタンシレキセチル、カンデサルタンシレキセチル／ヒドロクロロチアジド、ロサルタンカリウム、メシル酸エプロサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、EXP-3174、L-158809、EXP-3312、オルメサルタン、タソサルタン、KT-3-671、GA-0113、RU-64276、EMD-90

423、BR-9701等が挙げられる。アンジオテンシンII受容体拮抗薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましい。

#### 【0162】

エンドセリン変換酵素阻害薬としては、CGS-31447、CGS-35066、SM-19712等が挙げられ、エンドセリン受容体アンタゴニストとしては、L-749805、TBC-3214、BMS-182874、BQ-610、TA-0201、SB-215355、PD-180988、シタクセンタンナトリウム (sitaxsentan)、BMS-193884、ダルセンタン (darusentan)、TBC-3711、ボセンタン、テゾセンタンナトリウム (tezosentan)、J-104132、YM-598、S-0139、SB-234551、RPR-118031A、ATZ-1993、RO-61-1790、ABT-546、エンラセンタン、BMS-207940等が挙げられる。これらの薬剤は、特に糖尿病性合併症、高血圧の処置に好ましく、高血圧の処置に更に好ましい。

#### 【0163】

利尿薬としては、クロルタリドン、メトラゾン、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、メチクロチアジド、インダパミド、トリパミド、メフルシド、アゾセミド、エタクリン酸、トラセミド、ピレタニド、フロセミド、ブメタニド、メチ克蘭、カンレノ酸カリウム、スピロノラクトン、トリアムテレン、アミノフィリン、塩酸シクレタニン、LLU- $\alpha$ 、PNU-80873A、イソソルビド、D-マンニトール、D-ソルビトール、フルクトース、グリセリン、アセトゾラミド、メタゾラミド、FR-179544、OPC-31260、リキシバプタン (lixivaptan)、塩酸コニバプタンが挙げられる。利尿薬は、特に糖尿病性合併症、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に好ましく、また尿排泄量を増加させることにより血圧を低下させたり、浮腫を改善するため、高血圧、うっ血性心不全、浮腫の処置に更に好ましい。

#### 【0164】

カルシウム拮抗薬としては、アラニジピン、塩酸エホニジピン、塩酸ニカルジ

ピン、塩酸バルニジピン、塩酸ベニジピン、塩酸マニジピン、シルニジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、フェロジピン、ベシル酸アムロジピン、プラニジピン、塩酸レルカニジピン、イスラジピン、エルゴジピン、アゼルニジピン、ラシジピン、塩酸バタニジピン、レミルジピン、塩酸ジルチアゼム、マレイン酸クレンチアゼム、塩酸ベラパミール、S-ベラパミール、塩酸ファスジル、塩酸ベプリジル、塩酸ガロパミル等が挙げられ、血管拡張性降圧薬としては、インダパミド、塩酸トドララジン、塩酸ヒドララジン、カドララジン、ブドララジン等が挙げられ、交換神経遮断薬としては、塩酸アモスラロール、塩酸テラゾシン、塩酸ブナゾシン、塩酸プラゾシン、メシル酸ドキサゾシン、塩酸プロプラノロール、アテノロール、酒石酸メトプロロール、カルベジロール、ニプラジロール、塩酸セリプロロール、ネビボロール、塩酸ベタキソロール、ピンドロール、塩酸タータトロール、塩酸ベバントロール、マレイン酸チモロール、塩酸カルテオロール、フマル酸ビソプロロール、マロン酸ボピンドロール、ニプラジロール、硫酸ペンブトロール、塩酸アセブトロール、塩酸チリソロール、ナドロール、ウラピジル、インドラミン等が挙げられ、中枢性降圧薬としては、レセルピン等が挙げられ、 $\alpha_2$ -アドレナリン受容体アゴニストとしては、塩酸クロニジン、メチルドパ、CHF-1035、酢酸ゲアナベンズ、塩酸ゲアンファシン、モクソニジン (moxonidine)、ロフェキシジン (lofexidine)、塩酸タリペキソール等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高血圧の処置に好ましい。

#### 【0165】

抗血小板薬としては、塩酸チクロピジン、ジピリダモール、シロスタゾール、イコサペント酸エチル、塩酸サルボグレラート、塩酸ジラゼプ、トラピジル、ベラプロストナトリウム、アスピリン等が挙げられる。抗血小板薬は、特にアテローム性動脈硬化症、うっ血性心不全の処置に好ましい。

#### 【0166】

尿酸生成阻害薬としては、アロプリノール、オキシプリノール等が挙げられ、尿酸排泄促進薬としては、ベンズブロマロン、プロベネシド等が挙げられ、尿アルカリ化薬としては、炭酸水素ナトリウム、クエン酸カリウム、クエン酸ナトリ

ウム等が挙げられる。これらの薬剤は、特に高尿酸血症、痛風の処置に好ましい。

### 【0167】

例えば、本発明の化合物と組合わせて使用する場合、糖尿病の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ 1 B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース 6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトースビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ 3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体およびアミリンアゴニストからなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが更に好ましく、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬およびインスリン又はインスリン類縁体からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが最も好ましい。同様に、糖尿病性合併症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビ



グアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリコゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、アルドース還元酵素阻害薬、終末糖化産物生成阻害薬、プロテインキナーゼ C 阻害薬、 $\gamma$ -アミノ酪酸受容体アンタゴニスト、ナトリウムチャンネルアンタゴニスト、転写因子 NF- $\kappa$ B 阻害薬、脂質過酸化酵素阻害薬、N-アセチル化- $\alpha$ -リンクトーアシッド-ジペプチダーゼ阻害薬、インスリン様成長因子-1、血小板由来成長因子、血小板由来成長因子類縁体、上皮増殖因子、神経成長因子、カルニチン誘導体、ウリジン、5-ヒドロキシ-1-メチルヒダントイン、EGB-761、ビモクロモル、スロデキシド、Y-128、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬、エンドセリン変換酵素阻害薬、エンドセリン受容体アンタゴニストおよび利尿薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが好ましく、アルドース還元酵素阻害薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、中性エンドペプチダーゼ阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬からなる群より選択される少なくとも 1 種の薬剤と組合わせるのが更に好ましい。また、肥満症の処置においては、インスリン感受性増強薬、糖吸収阻害薬、ビグアナイド薬、インスリン分泌促進薬、SGLT2 活性阻害薬、インスリン又はインスリン類縁体、グルカゴン受容体アンタゴニスト、インスリン受容体キナーゼ刺激薬、トリペプチジルペプチダーゼ II 阻害薬、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害薬、プロテインチロシンホスファターゼ-1B 阻害薬、グリコゲンホスホリラーゼ阻害薬、グルコース-6-ホスファターゼ阻害薬、フルクトース-ビスホスファターゼ阻害薬、ピルビン酸デヒドロゲナーゼ阻害薬、肝糖新生阻害薬、D-カイロイノシトール、グリ

コゲン合成酵素キナーゼ-3 阻害薬、グルカゴン様ペプチド-1、グルカゴン様ペプチド-1 類縁体、グルカゴン様ペプチド-1 アゴニスト、アミリン、アミリン類縁体、アミリンアゴニスト、 $\beta$ 3-アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが好ましく、糖吸収阻害薬、SGLT2 活性阻害薬、 $\beta$ 3-アドレナリン受容体アゴニストおよび食欲抑制薬からなる群より選択される少なくとも1種の薬剤と組み合わせるのが更に好ましい。

#### 【0168】

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、用法に応じ種々の剤型のものが使用される。このような剤型としては、例えば、散剤、顆粒剤、細粒剤、ドライシロップ剤、錠剤、カプセル剤、注射剤、液剤、軟膏剤、座剤、貼付剤などを挙げることができ、経口または非経口的に投与される。また、本発明の医薬組成物には、消化管粘膜付着性製剤等を含む徐放性製剤（例えば、国際公開第WO99/10010号パンフレット、国際公開第WO99/26606号パンフレット）も含まれる。

#### 【0169】

これらの医薬組成物は、その剤型に応じ調剤学上使用される手法により適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、希釈剤、緩衝剤、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤などの医薬品添加物と適宜混合または希釈・溶解し、常法に従い調剤することにより製造することができる。また、他の薬剤と組合わせて使用する場合は、それぞれの活性成分を同時に或いは別個に上記同様に製剤化することにより製造することができる。

#### 【0170】

本発明の医薬組成物を実際の治療に用いる場合、その有効成分である前記一般式(I)で表される化合物またはその薬理学的に許容される塩、或いはそれらのプロドラッグの投与量は患者の年齢、性別、体重、疾患および治療の程度等により適宜決定されるが、経口投与の場合成人1日当たり概ね0.1~1000mgの範囲で、非経口投与の場合は、成人1日当たり概ね0.01~300mgの範囲で、一回または数回に分けて適宜投与することができる。また、他の薬剤と組

合わせて使用する場合、本発明の化合物の投与量は、他の薬剤の投与量に応じて減量することができる。

### 【0171】

#### 【発明の実施の形態】

本発明の内容を以下の参考例、実施例および試験例でさらに詳細に説明するが、本発明はその内容に限定されるものではない。

### 【0172】

#### 【実施例】

##### 参考例 1

2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシアセトフェノン

2', 6'-ジヒドロキシアセトフェノン (4 g) および炭酸カリウム (3.82 g) のアセトン (40 mL) 混合物にベンジルブロミド (3.13 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、析出した結晶を濾取し、水および n-ヘキサンで洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (3.67 g) を得た。

### 【0173】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.62 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.45-6.5 (1H, m), 6.55-6.65 (1H, m), 7.3-7.5 (6H, m), 13.22 (1H, s)

### 【0174】

##### 参考例 2

2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシ-4-メチルカルコン

2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシアセトフェノン (0.5 g) のエタノール (10 mL) - 水 (3 mL) 懸濁液に水酸化カリウム (1.39 g) を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物に p-トルアルデヒド (0.37 mL) を加え、室温で45時間攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 塩酸 (12.5 mL) を加えて酸性とし、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (0.69 g) を得た。

### 【0175】

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

2.35 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.5-6.6 (1H, m), 6.6-6.7 (1H, m), 7.0-7.1 (4H, m), 7.25-7.55 (6H, m), 7.75 (1H, d, J=15.7Hz), 7.86 (1H, d, J=15.7Hz), 13.53 (1H, s)

【0176】

#### 参考例 3

2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシカルコン

p-トルアルデヒドの代わりにベンズアルデヒドを用いて、参考例 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0177】

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

5.13 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=8.1Hz), 6.66 (1H, d, J=8.2Hz), 7.1-7.15 (2H, m), 7.15-7.45 (7H, m), 7.45-7.55 (2H, m), 7.75 (1H, d, J=15.8Hz), 7.88 (1H, d, J=15.8Hz), 13.48 (1H, s)

【0178】

#### 参考例 4

2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシ-2-メチルカルコン

p-トルアルデヒドの代わりにo-トルアルデヒドを用いて、参考例 2 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0179】

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

2.42 (3H, s), 5.13 (2H, s), 6.55 (1H, dd, J=8.2Hz, 0.8Hz), 6.66 (1H, dd, J=8.4Hz, 0.8Hz), 6.85-7.0 (2H, m), 7.1-7.25 (2H, m), 7.3-7.45 (4H, m), 7.45-7.5 (2H, m), 7.8 (1H, d, J=15.4Hz), 8.06 (1H, d, J=15.4Hz), 13.4 (1H, s)

【0180】

#### 参考例 5

2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシ-3-メチルカルコン

p-トルアルデヒドの代わりにm-トルアルデヒドを用いて、参考例 2 と同様の

の方法で標記化合物を得た。

【0181】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.27 (3H, s), 5.15 (2H, s), 6.55 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $1.0\text{Hz}$ ), 6.65 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $1.0\text{Hz}$ ), 6.9-7.0 (1H, m), 7.05-7.2 (3H, m), 7.3-7.45 (4H, m), 7.45-7.5 (2H, m), 7.74 (1H, d,  $J=15.3\text{Hz}$ ), 7.87 (1H, d,  $J=15.3\text{Hz}$ ), 13.4 (1H, s)

【0182】

参考例 6

6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)-4-メチルジヒドロカルコン

2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシ-4-メチルカルコン (0.69 g) のアセトン (10 mL) -N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、炭酸カリウム (0.41 g) およびブromo酢酸メチル (0.21 mL) を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (0.29 g) を加え、水素雰囲気下室温で5時間撹拌した。反応混合物に塩化メチレンを加え、不溶物を濾去した。濾液を減圧下濃縮することにより標記化合物 (0.58 g) を得た。

【0183】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.32 (3H, s), 2.95-3.05 (2H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.69 (3H, s), 4.68 (2H, s), 6.22 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.1 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.15 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.31 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 13.18 (1H, s)

【0184】

参考例 7

6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)ジヒドロカルコン

2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシ-4-メチルカルコンの代わりに2

’-ベンジルオキシ-6’-ヒドロキシカルコンを用いて、参考例6と同様の方法で標記化合物を得た。

【0185】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.0-3.1 (2H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.67 (3H, s), 4.68 (2H, s), 6.2-6.25 (1H, m), 6.64 (1H, dd,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $1.0\text{Hz}$ ), 7.15-7.35 (6H, m), 13.18 (1H, s)

【0186】

参考例8

6’-ヒドロキシ-2’-(メトキシカルボニルメトキシ)-2-メチルジヒドロカルコン

2’-ベンジルオキシ-6’-ヒドロキシ-4-メチルカルコンの代わりに2’-ベンジルオキシ-6’-ヒドロキシ-2-メチルカルコンを用いて、参考例6と同様の方法で標記化合物を得た。

【0187】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.35 (3H, s), 3.0-3.05 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.63 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.23 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.64 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.05-7.25 (4H, m), 7.32 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 13.21 (1H, s)

【0188】

参考例9

6’-ヒドロキシ-2’-(メトキシカルボニルメトキシ)-3-メチルジヒドロカルコン

2’-ベンジルオキシ-6’-ヒドロキシ-4-メチルカルコンの代わりに2’-ベンジルオキシ-6’-ヒドロキシ-3-メチルカルコンを用いて、参考例6と同様の方法で標記化合物を得た。

【0189】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.33 (3H, s), 2.95-3.05 (2H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.68 (3H, s), 4.68 (2H, s), 6.23 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.64 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.95-7.1 (3H, m), 7.

18 (1H, t, J=7.7Hz), 7.31 (1H, t, J=8.4Hz), 13.19 (1H, s)

【0190】

参考例 10

4-ヒドロキシ-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾフラン

6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)-4-メチルジヒドロカルコン (0.58 g) のメタノール (10 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 0.68 mL) を加え、一晩加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、1 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) で精製することにより標記化合物 (0.13 g) を得た。

【0191】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.32 (3H, s), 2.95-3.1 (4H, m), 4.98 (1H, s), 6.54 (1H, dd, J=7.5Hz, 0.8 Hz), 7.0-7.15 (6H, m), 7.22 (1H, s)

【0192】

参考例 11

4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン

6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)-4-メチルジヒドロカルコンの代わりに6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)ジヒドロカルコンを用いて、参考例10と同様の方法で標記化合物を得た。

【0193】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.0-3.15 (4H, m), 5.09 (1H, s), 6.54 (1H, dd, J=7.6Hz, 1.1Hz), 7.0-7.15 (2H, m), 7.15-7.35 (6H, m)

【0194】

参考例 12

4-ヒドロキシ-3-[2-(2-メチルフェニル)エチル]ベンゾフラン

6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)-4-メチルジヒ

ドロカルコンの代わりに 6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)-2-メチルジヒドロカルコンを用いて、参考例 10 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0195】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.34 (3H, s), 3.0-3.1 (4H, m), 5.0 (1H, s), 6.55 (1H, dd,  $J=7.4\text{Hz}$ ,  $0.9\text{Hz}$ ), 7.0-7.25 (6H, m), 7.27 (1H, s)

【0196】

参考例 13

4-ヒドロキシ-3-[2-(3-メチルフェニル)エチル]ベンゾフラン

6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)-4-メチルジヒドロカルコンの代わりに 6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)-3-メチルジヒドロカルコンを用いて、参考例 10 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0197】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.33 (3H, s), 2.95-3.05 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 5.01 (1H, s), 6.54 (1H, dd,  $J=7.4\text{Hz}$ ,  $0.9\text{Hz}$ ), 6.95-7.15 (5H, m), 7.18 (1H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, s)

【0198】

実施例 1

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾフラン

4-ヒドロキシ-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾフラン (0.13 g) および 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース (0.27 g) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.069 mL) を加えた。室温で 30 分間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 ~ 3/2) で精製する



ことにより 4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾフラン (0.25 g) を得た。これをメタノール (4 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 0.082 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製することにより標記化合物 (0.14 g) を得た。

## 【0199】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.28 (3H, s), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.65 (3H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.6Hz), 3.9 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.1Hz), 5.18 (1H, d, J=7.8Hz), 6.95 (1H, d, J=8.2Hz), 7.0-7.15 (5H, m), 7.18 (1H, t, J=8.2Hz), 7.25 (1H, s)

## 【0200】

## 実施例 2

4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン

4-ヒドロキシ-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾフランの代わりに4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフランを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0201】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.9-3.15 (3H, m), 3.15-3.25 (1H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.4Hz), 3.9 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.4Hz), 5.19 (1H, d, J=8.1Hz), 6.96 (1H, d, J=8.1Hz), 7.05-7.3 (8H, m)

## 【0202】

## 実施例 3

4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(2-メチルフェニル)エチル]ベンゾフラン

4-ヒドロキシ-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾフランの代わりに4-ヒドロキシ-3-[2-(2-メチルフェニル)エチル]ベンゾフランを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

**【0203】**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.27 (3H, s), 2.9-3.25 (4H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.6 (3H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $5.9\text{Hz}$ ), 3.91 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.0-7.15 (5H, m), 7.19 (1H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, s)

**【0204】****実施例 4**

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(3-メチルフェニル)エチル]ベンゾフラン

4-ヒドロキシ-3-[2-(4-メチルフェニル)エチル]ベンゾフランの代わりに4-ヒドロキシ-3-[2-(3-メチルフェニル)エチル]ベンゾフランを用いて、実施例1と同様の方法で標記化合物を得た。

**【0205】**

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.29 (3H, s), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.6\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $2.3\text{Hz}$ ), 5.19 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.9-7.15 (6H, m), 7.18 (1H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.26 (1H, s)

**【0206】****実施例 5**

4-( $\beta$ -D-ガラクトピラノシルオキシ)-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン

4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン (0.11 g) および 1, 2, 3, 4, 6-ペンター-O-アセチル- $\beta$ -D-ガラクトピラノース (0.37 g) の塩化メチレン (5 mL) 溶液に三フッ化ホウ素・ジエチルエー

テル錯体 (0.12 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 ~ 3/2) で精製することにより、4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシルオキシ)-3-(2-フェニルエチル) ベンゾフラン (0.13 g) を得た。これをメタノール (5 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28% メタノール溶液 0.043 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 10/1) で精製することにより標記化合物 (24 mg) を得た。

#### 【0207】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.95-3.25 (4H, m), 3.62 (1H, dd,  $J=9.8\text{Hz}$ ,  $3.2\text{Hz}$ ), 3.7-3.85 (3H, m), 3.9-4.0 (2H, m), 5.13 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.05-7.3 (8H, m)

#### 【0208】

##### 参考例 14

4', 6'-ジヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ) ジヒドロカルコン

2', 4', 6'-トリヒドロキシアセトフェノン・1水和物 (5 g) および炭酸カリウム (7.42 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 混合物に、氷冷下ベンジルプロミド (6.39 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 10/1 ~ 5/1) で精製して2', 4'-ジベンジルオキシ-6'-ヒドロキシアセトフェノン (5.71 g) を得た。これをエタノール (45 mL) -水 (15 mL) に懸濁し、水酸化カリウム (11.0 g) を加え、室温で10分間攪拌した後、ベンズアルデヒド (2.51 mL) を加え、室温で15時間攪拌した。反応混合物に濃塩酸を加え酸性とすることにより析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧

下乾燥して2', 4'-ジベンジルオキシ-6'-ヒドロキシカルコン (4.8 g) を得た。これをN, N-ジメチルホルムアミド (40 mL) -アセトン (12 mL) に溶解し、炭酸カリウム (2.3 g) およびブromo酢酸メチル (1.1 mL) を加え、室温で8時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (30 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (0.5 g) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 3/1 ~ 2/1) で精製することにより標記化合物 (2.26 g) を得た。

【0209】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.0-3.05 (2H, m), 3.45-3.5 (2H, m), 3.66 (3H, s), 4.63 (2H, s), 5.58 (1H, brs), 5.75 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 6.03 (1H, d,  $J=2.3\text{Hz}$ ), 7.15-7.35 (5H, m), 13.89 (1H, s)

【0210】

参考例 15

4'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)ジヒドロカルコン

4', 6'-ジヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)ジヒドロカルコン (0.6 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液に、炭酸カリウム (0.26 g) およびベンジルブロミド (0.22 mL) を加え、室温で三日間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥することにより標記化合物 (0.53 g) を得た。

【0211】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.0-3.05 (2H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.65 (3H, s), 4.61 (2H, s), 5.05 (2H, s), 5.84 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 6.2 (1H, d,  $J=2.4\text{Hz}$ ), 7.15-7.45 (10H, m), 13.98 (1H, s)

## 【0212】

## 実施例 6

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン

4'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)ジヒドロカルコン (0.53 g) のメタノール (10 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 0.72 mL) を加え、一晩加熱還流した。反応混合物を室温に冷却し、1 mol/L 塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=5/1~3/1) で精製して6-ベンジルオキシ-4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン (98 mg) を得た。これを塩化メチレン (5 mL) に溶解し、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース (0.42 g) および三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.11 mL) を順次加えた。室温で30分間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1~3/2) で精製することにより4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6-ベンジルオキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン (0.19 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (5 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (21 mg) を加え、水素雰囲気下室温で1.5時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1~3/2~1/1) で精製することにより標記化合物 (70 mg) を得た。

## 【0213】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.93 (3H, s), 2.02 (3H, s), 2.061 (3H, s), 2.062 (3H, s), 2.8-3.05 (4H, m), 3.9-4.0 (1H, m), 4.2 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 4.29 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $5.5\text{Hz}$ ), 5.02 (1H, s), 5.15-5.25 (1H, m), 5.25-5.4 (3H, m), 6.44 (1H,

d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, d,  $J=1.9\text{Hz}$ ), 7.0 (1H, s), 7.1-7.3 (5H, m)

【0214】

実施例 7

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン (45 mg) のメタノール (3 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 0.015 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1~5/1) で精製することにより標記化合物 (28 mg) を得た。

【0215】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.9-3.2 (4H, m), 3.35-3.6 (4H, m), 3.73 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $5.7\text{Hz}$ ), 3.92 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 5.11 (1H, d,  $J=7.3\text{Hz}$ ), 6.5 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, d,  $J=1.7\text{Hz}$ ), 7.05-7.15 (2H, m), 7.15-7.3 (4H, m)

【0216】

実施例 8

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6-メトキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾフラン (25 mg) および炭酸カリウム (18 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 混合物にヨウ化メチル (0.007 mL) を加え、室温で4日間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (2 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 0.008 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝10／1）で精製することにより標記化合物（8 mg）を得た。

【0217】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.85-3.2 (4H, m), 3.35-3.65 (4H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $5.8\text{Hz}$ ), 3.81 (3H, s), 3.91 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $2.0\text{Hz}$ ), 5.14 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.63 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 6.68 (1H, d,  $J=1.6\text{Hz}$ ), 7.05-7.35 (6H, m)

【0218】

参考例 16

N-メトキシ-N-メチル-3-フェニルプロピオンアミド

N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（1.1 g）およびピリジン（1.82 mL）の塩化メチレン（50 mL）混合物に氷冷下 3-フェニルプロピオンクロリド（1.52 mL）を加え、室温で5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣に1 mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより標記化合物（1.89 g）を得た。

【0219】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.7-2.8 (2H, m), 2.9-3.0 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.61 (3H, s), 7.15-7.35 (5H, m)

【0220】

参考例 17

2'-メルカプト-6'-メトキシジヒドロカルコン

N, N, N', N'-テトラメチルエチレンジアミン（4.31 mL）のシクロヘキサン（50 mL）溶液に氷冷下 n-ブチルリチウム（2.46 mol/L n-ヘキサン溶液 12.2 mL）および3-メトキシチオフエノール（2 g）を順次加えた。反応混合物を室温で一晩攪拌後、氷冷下 N-メトキシ-N-メチル-3-フェニルプロピオンアミド（2.76 g）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を1 mol/L塩酸中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物

を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝10／1～5／1）で精製することにより標記化合物（1.2 g）を得た。

## 【0221】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.0-3.1 (2H, m), 3.1-3.2 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.71 (1H, d,  $J=8.5\text{Hz}$ ), 6.92 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.15-7.35 (6H, m)

## 【0222】

## 参考例 18

4-メトキシ-2-メトキシカルボニル-3-(2-フェニルエチル)ベンゾチオフェン

2'-メルカプト-6'-メトキシジヒドロカルコン（1.2 g）およびトリエチルアミン（0.92 mL）の塩化メチレン（10 mL）溶液にプロモ酢酸メチル（0.46 mL）を加え、室温で3時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール（15 mL）に溶解し、ナトリウムメトキシド（28%メタノール溶液1.7 mL）を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物より析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥することにより標記化合物（1.09 g）を得た。

## 【0223】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.9-3.0 (2H, m), 3.75-3.85 (2H, m), 3.91 (3H, s), 4.0 (3H, s), 6.79 (1H, dd,  $J=7.4\text{Hz}$ ,  $1.7\text{Hz}$ ), 7.15-7.25 (1H, m), 7.25-7.35 (4H, m), 7.35-7.45 (2H, m)

## 【0224】

## 参考例 19

2-カルボキシ-4-メトキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾチオフェン  
4-メトキシ-2-メトキシカルボニル-3-(2-フェニルエチル)ベンゾチオフェン（1.09 g）のテトラヒドロフラン（21 mL）-メタノール（6



mL) 溶液に 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (21 mL) を加え、3.5 時間加熱還流した。反応混合物を室温に冷却後、2 mol/L 塩酸 (11 mL) を加えることにより析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥することにより標記化合物 (1 g) を得た。

## 【0225】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.8-2.9 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.99 (3H, s), 6.98 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.15-7.35 (5H, m), 7.45 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.53 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ )

## 【0226】

## 参考例 20

4-メトキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾチオフェン

2-カルボキシ-4-メトキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾチオフェン (1 g) および触媒量の銅粉末のキノリン (15 mL) 懸濁液を 200℃で2時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、1 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を 1 mol/L 塩酸および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 5/1) で精製することにより標記化合物 (0.77 g) を得た。

## 【0227】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.95-3.05 (2H, m), 3.25-3.35 (2H, m), 3.97 (3H, s), 6.77 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, s), 7.15-7.35 (6H, m), 7.43 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ )

## 【0228】

## 参考例 21

4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾチオフェン

4-メトキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾチオフェン (0.77 g) の塩化メチレン (25 mL) 溶液に、-78℃で三臭化ホウ素 (0.54 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウム

で乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝6／1）で精製することにより標記化合物（0.66 g）を得た。

## 【0229】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.0-3.1 (2H, m), 3.3-3.4 (2H, m), 5.16 (1H, s), 6.65 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 6.89 (1H, s), 7.1-7.35 (6H, m), 7.42 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ )

## 【0230】

## 実施例 9

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-(2-フェニルエチル)ベンゾチオフェン

4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)ベンゾチオフェン (80 mg)、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース (0.17 g) の塩化メチレン (3 mL) 溶液に、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.044 mL) を加えた。室温で 30 分間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝2／1～3／2）で精製することにより標記化合物 (75 mg) を得た。

## 【0231】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.97 (3H, s), 2.01 (3H, s), 2.03 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.95-3.1 (2H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.3-3.4 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 4.16 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ ,  $2.3\text{Hz}$ ), 4.28 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ ,  $5.4\text{Hz}$ ), 5.15-5.25 (1H, m), 5.3-5.4 (2H, m), 5.4-5.45 (1H, m), 6.76 (1H, s), 6.91 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.1-7.3 (6H, m), 7.54 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ )

## 【0232】

## 実施例 10

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-(2-フェニルエチル)ベンゾチオフェン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-(2-フェニルエチル)ベンゾチオフェン (75 mg) のメタノール (3 mL) 懸濁液に、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 0.025 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=10/1) で精製することにより標記化合物 (42 mg) を得た。

### 【0233】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.9-3.05 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.2-3.35 (1H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.65 (4H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.8\text{Hz}$ ), 3.91 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 5.22 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.9 (1H, s), 7.05-7.3 (7H, m), 7.47 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ )

### 【0234】

#### 参考例 22

4-ベンジルオキシ-3-[(E)-2-フェニルビニル]インドール

水素化ナトリウム (60% 48 mg) のジメチルスルホキシド (3 mL) 懸濁液にベンジルトリフェニルホスホニウムクロリド (0.47 g) を加え、65℃で1時間攪拌した。反応混合物を氷冷し、4-ベンジルオキシ-3-ホルミルインドール (0.25 g) を加え、85℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、水を加え、酢酸エチルで3回抽出した。抽出物を水 (2回)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1) で精製することにより標記化合物 (0.32 g) を得た。

### 【0235】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

5.23 (2H, s), 6.65-6.75 (1H, m), 6.88 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 6.95-7.65 (13H, m), 7.88 (1H, d,  $J=16.6\text{Hz}$ ), 8.29 (1H, brs)

### 【0236】

## 参考例 23

4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)インドール

4-ベンジルオキシ-3-[(E)-2-フェニルビニル]インドール(0.1 g)のエタノール(5 mL)溶液に10%パラジウム炭素粉末(25 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をアミノプロピルシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1)で精製することにより標記化合物(70 mg)を得た。

## 【0237】

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

2.95-3.1 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 5.24 (1H, brs), 6.35-6.45 (1H, m), 6.75-6.85 (1H, m), 6.9-7.05 (2H, m), 7.1-7.35 (5H, m), 8.02 (1H, brs)

## 【0238】

## 実施例 11

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-(2-フェニルエチル)インドール

4-ヒドロキシ-3-(2-フェニルエチル)インドール(70 mg)および2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース(0.22 g)の塩化メチレン(3 mL)溶液に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体(0.081 mL)を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1)で精製して4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-(2-フェニルエチル)インドールを得た。これをテトラヒドロフラン(1 mL)-メタノール(0.5 mL)に溶解し、ナトリウムメトキシド(28%メタノール溶液0.024 mL)を加え、室温で2時間撹拌した。反応混合物を分取薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:塩化メチレン/メタノール=5/1)で精製することにより標記化合物(22 mg)を得た。

## 【0239】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.9-3.2 (3H, m), 3.25-3.8 (6H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 5.15-5.25 (1H, m),  
6.65-6.8 (2H, m), 6.9-7.3 (7H, m)

【0240】

#### 参考例 24

2'- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシアセトフェノン

2', 6'-ジヒドロキシアセトフェノン (1 g)、炭酸カリウム (4.54 g) およびベンジルトリ (n-ブチル) アンモニウムクロリド (0.41 g) のクロロホルム (13 mL) 混合物に水 (0.5 mL) およびアセトプロモグルコース (2.7 g) を加え、室温で 24 時間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、2 mol/L 塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノールで扱い、析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥することにより標記化合物 (1.38 g) を得た。

【0241】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.0-2.1 (12H, m), 2.63 (3H, s), 3.85-3.95 (1H, m), 4.15 (1H, dd,  $J=12.3\text{ Hz}$ ,  $z$ , 2.4 Hz), 4.29 (1H, dd,  $J=12.3\text{ Hz}$ , 5.2 Hz), 5.15-5.25 (1H, m), 5.25-5.4 (3H, m), 6.48 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 6.7 (1H, d,  $J=8.3\text{ Hz}$ ), 7.34 (1H, t,  $J=8.3\text{ Hz}$ ,  $z$ ), 12.96 (1H, s)

【0242】

#### 参考例 25

2'- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'- (メトキシカルボニルメトキシ) アセトフェノン

2'- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-6'-ヒドロキシアセトフェノン (0.6 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に炭酸カリウム (0.26 g) およびプロモ酢酸メチル (0.13 mL) を加え、室温で三日間攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、

析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (0.62 g) を得た。

### 【0243】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.02 (3H, s), 2.04 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.12 (3H, s), 2.49 (3H, s), 3.77 (3H, s), 3.8-3.9 (1H, m), 4.2 (1H, dd,  $J=12.4\text{Hz}$ ,  $2.4\text{Hz}$ ), 4.28 (1H, dd,  $J=12.4\text{Hz}$ ,  $5.4\text{Hz}$ ), 4.64 (2H, s), 5.0 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 5.1-5.2 (1H, m), 5.2-5.3 (2H, m), 6.54 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.79 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.22 (1H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ )

### 【0244】

#### 実施例 12

4- ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -3- [2- (3-ヒドロキシフェニル) エチル] ベンゾフラン

2'- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -6'- (メトキシカルボニルメトキシ) アセトフェノン (0.2 g) および 3-ベンジルオキシベンズアルデヒド (84 mg) のエタノール (4 mL) 溶液に水 (1 mL) および水酸化カリウム (0.24 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 10% パラジウム炭素粉末 (0.1 g) を加え、水素雰囲気下室温で 10 時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液を減圧下濃縮した。残渣に 1 mol/L 塩酸 (6 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸 (2.2 mL) に溶解し、酢酸ナトリウム (0.39 g) および無水酢酸 (0.39 mL) を加え、115℃で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 回) および水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 ~ 3/2) で精製することにより 3- [2- (3-アセトキシフェニル) エチル] -4- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) ベンゾフラン (48 mg) を得た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、ナ

トリウムメトキシド (28%メタノール溶液 0.015 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物に酢酸 (0.009 mL) を加え、減圧下濃縮した。残渣を ODS 固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (27 mg) を得た。

【0245】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.4-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.72 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.8\text{Hz}$ ), 3.91 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 6.55-6.65 (1H, m), 6.65-6.75 (2H, m), 6.96 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.0-7.1 (2H, m), 7.18 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.28 (1H, s)

【0246】

実施例 13

4- ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -3- [2- (2-ヒドロキシフェニル) エチル] ベンゾフラン

3-ベンジルオキシベンズアルデヒドの代わりに 2-ベンジルオキシベンズアルデヒドを用いて、実施例 12 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0247】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.95-3.2 (4H, m), 3.4-3.55 (3H, m), 3.6-3.7 (1H, m), 3.72 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $5.4\text{Hz}$ ), 3.91 (1H, dd,  $J=12.2\text{Hz}$ ,  $1.9\text{Hz}$ ), 5.17 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.65-6.8 (2H, m), 6.9-7.05 (2H, m), 7.05-7.1 (2H, m), 7.18 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.3 (1H, s)

【0248】

実施例 14

4- ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -3- [2- (4-ヒドロキシフェニル) エチル] ベンゾフラン

3-ベンジルオキシベンズアルデヒドの代わりに 4-ベンジルオキシベンズアルデヒドを用いて、実施例 12 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0249】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.8-3.1 (3H, m), 3.1-3.2 (1H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m),  
3.71 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.7\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $2.1\text{Hz}$ ), 5.18 (1H,  
d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6.65-6.7 (2H, m), 6.95 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.0-7.1 (3H, m),  
7.18 (1H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, s)

【0250】

参考例 26

6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)アセトフェノン

2', 6'-ジヒドロキシアセトフェノン (6 g) および炭酸カリウム (5.72 g) のアセトン (20 mL) 混合物にプロモ酢酸メチル (3.73 mL) を加え、室温で五日間攪拌した。反応混合物に水を加え、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (7.89 g) を得た。

【0251】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.8 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.72 (2H, s), 6.24 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $1.0\text{Hz}$ ),  
6.63 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $1.0\text{Hz}$ ), 7.32 (1H, t,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 13.22 (1H, s)

【0252】

参考例 27

2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)ジヒドロカルコン

4-ヒドロキシベンズアルデヒド (1 g)、ベンジル 3-ブロモプロピルエーテル (1.52 mL)、炭酸セシウム (3.2 g) および触媒量のヨウ化ナトリウムの N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をエタノール (16 mL) に溶解し、6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)アセトフェノン (1.71 g)、水 (4 mL) および水酸化カリウム (5.13 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 10%パラジウム炭素粉末 (0.2 g) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の



溶媒を減圧下留去した。残渣を水に溶解し、ジエチルエーテルで抽出した。水層に濃塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで2回抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (12 mL) - 酢酸エチル (6 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (0.5 g) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (2.8 g) を得た。

## 【0253】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.75-1.9 (2H, m), 2.84 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.22 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.98 (2H, t,  $J=6.3\text{Hz}$ ), 4.5 (1H, brs), 4.72 (2H, s), 6.45 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.51 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.75-6.85 (2H, m), 7.1-7.15 (2H, m), 7.23 (1H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 11.1 (1H, s), 12.85-13.3 (1H, br)

## 【0254】

## 参考例 28

2' - (カルボキシメトキシ) - 6' - ヒドロキシ - 3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ジヒドロカルコン

6' - ヒドロキシ - 2' - (メトキシカルボニルメトキシ) アセトフェノン (1 g) および 3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンズアルデヒド (0.74 g) のエタノール (12 mL) 懸濁液に水 (3 mL) および水酸化カリウム (3 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に10%パラジウム炭素粉末 (0.2 g) を加え、水素雰囲気下室温で8時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残渣を水に溶解し、ジエチルエーテルで抽出した。水層に濃塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで2回抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジエチルエーテルで扱い析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥することにより標記化合物 (1.6 g) を得た。

## 【0255】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.88 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.25 (2H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 3.69 (2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 3.9

5 (2H, t,  $J=4.9\text{Hz}$ ), 4.73 (2H, s), 4.81 (1H, brs), 6.46 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, d,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 6.7-6.85 (3H, m), 7.15 (1H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, t,  $J=8.3\text{Hz}$ ), 11.06 (1H, s), 13.06 (1H, brs)

## 【0256】

## 参考例 29

2' - (カルボキシメトキシ) - 6' - ヒドロキシ - 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ジヒドロカルコン

3 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンズアルデヒドの代わりに 4 - (2 - ヒドロキシエトキシ) ベンズアルデヒドを用いて、参考例 28 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0257】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.8-2.9 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.9-3.95 (2H, m), 4.72 (2H, s), 4.8 (1H, brs), 6.4-6.55 (2H, m), 6.75-6.85 (2H, m), 7.1-7.15 (2H, m), 7.2-7.3 (1H, m), 11.1 (1H, s), 13.05 (1H, brs)

## 【0258】

## 参考例 30

4 - ヒドロキシ - 3 - {2 - [4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) フェニル] エチル} ベンゾフラン

2' - (カルボキシメトキシ) - 6' - ヒドロキシ - 4 - (3 - ヒドロキシプロポキシ) ジヒドロカルコン (2.8 g) の酢酸 (39.4 mL) 溶液に酢酸ナトリウム (17.8 g) および無水酢酸 (17.9 mL) を加え、 $115^\circ\text{C}$  で一晚攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水 (二回)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (10 mL) に溶解し、 $2\text{ mol/L}$  水酸化ナトリウム水溶液 (26 mL) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応混合物に  $2\text{ mol/L}$  塩酸を加え酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

(溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1~1/1) で精製することにより標記化合物 (0.45 g) を得た。

## 【0259】

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

1.8-1.9 (2H, m), 2.85-3.0 (4H, m), 3.5-3.6 (2H, m), 3.99 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 4.5 (1H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 6.6 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.8-6.85 (2H, m), 6.93 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, t,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 7.1-7.15 (2H, m), 7.48 (1H, s), 9.89 (1H, s)

## 【0260】

## 参考例 31

4-ヒドロキシ-3-{2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン

2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)ジヒドロカルコンの代わりに2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシエトキシ)ジヒドロカルコンを用いて、参考例30と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0261】

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

2.95-3.05 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.9-4.0 (2H, m), 4.0-4.1 (2H, m), 5.15 (1H, s), 6.54 (1H, dd,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $1.2\text{Hz}$ ), 6.7-6.9 (3H, m), 7.0-7.15 (2H, m), 7.21 (1H, t,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 7.23 (1H, s)

## 【0262】

## 参考例 32

4-ヒドロキシ-3-{2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン

2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシ-4-(3-ヒドロキシプロポキシ)ジヒドロカルコンの代わりに2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシ-4-(2-ヒドロキシエトキシ)ジヒドロカルコンを用いて、参考例30と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0263】

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.85-3.0 (4H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.94 (2H, t,  $J=5.0\text{Hz}$ ), 4.81 (1H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 6.6 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.8-6.9 (2H, m), 6.93 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.1-7.5 (2H, m), 7.48 (1H, s), 9.89 (1H, s)

## 【0264】

## 実施例 15

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン

4-ヒドロキシ-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン (0.45 g) およびイミダゾール (0.11 g) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 溶液にtert-ブチルジフェニルシリルクロリド (0.4 mL) を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水 (2回) および飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩化メチレン (8 mL) に溶解し、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース (0.42 g) および三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.11 mL) を加え、室温で30分間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1~3/2) で精製することにより4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-[3-(tert-ブチルジフェニルシリルオキシ)プロポキシ]フェニル]エチル}ベンゾフラン (0.6 g) を得た。これをテトラヒドロフラン (8 mL) に溶解し、テトラ(n-ブチル)アンモニウムフルオリド (1 mol/L テトラヒドロフラン溶液 1.9 mL) を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=3/2~1/2)

で精製することにより標記化合物 (0.26 g) を得た。

【0265】

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.81 (1H, t,  $J=5.5\text{Hz}$ ), 1.97 (3H, s), 2.0-2.1 (11H, m), 2.85-3.05 (4H, m), 3.8-3.95 (3H, m), 4.11 (2H, t,  $J=5.9\text{Hz}$ ), 4.17 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ , 2.3Hz), 4.29 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ , 5.5Hz), 5.15-5.25 (1H, m), 5.3-5.4 (3H, m), 6.75-6.85 (3H, m), 7.0-7.15 (3H, m), 7.15-7.2 (2H, m)

【0266】

実施例 16

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン

4-ヒドロキシ-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランの代わりに4-ヒドロキシ-3-{2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランを用いて、実施例15と同様の方法で標記化合物を得た。

【0267】

$^1\text{H}$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  ppm:

1.95-2.1 (12H, m), 2.35-2.5 (1H, m), 2.85-3.15 (4H, m), 3.85-4.0 (3H, m), 4.0-4.25 (3H, m), 4.25-4.35 (1H, m), 5.2-5.3 (1H, m), 5.3-5.45 (3H, m), 6.7-6.85 (4H, m), 7.15-7.3 (4H, m)

【0268】

実施例 17

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン

4-ヒドロキシ-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランの代わりに4-ヒドロキシ-3-{2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランを用いて、実施例15と同様の

の方法で標記化合物を得た。

【0269】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.97 (3H, s), 2.025 (3H, s), 2.032 (3H, s), 2.06 (3H, s), 2.85-3.1 (4H, m), 3.85-4.0 (3H, m), 4.05-4.1 (2H, m), 4.17 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ ,  $2.3\text{Hz}$ ), 4.29 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ ,  $5.5\text{Hz}$ ), 5.15-5.25 (1H, m), 5.3-5.4 (3H, m), 6.75-6.8 (1H, m), 6.8-6.9 (2H, m), 7.0-7.15 (3H, m), 7.15-7.25 (2H, m)

【0270】

実施例 18

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン (20 mg) のメタノール (2 mL) 溶液にナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 0.006 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をODS固相抽出法(洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール)で精製することにより標記化合物 (14 mg) を得た。

【0271】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.9-2.0 (2H, m), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (3H, m), 3.9 (1H, dd,  $J=11.9\text{Hz}$ ,  $2.3\text{Hz}$ ), 4.04 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.05-7.15 (3H, m), 7.18 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, s)

【0272】

実施例 19

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベ

ンゾフランの代わりに 4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランを用いて、実施例 18 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0273】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.7Hz), 3.85 (2H, t, J=4.6Hz), 3.9 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.2Hz), 3.95-4.05 (2H, m), 5.18 (1H, d, J=7.4Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08 (1H, d, J=8.1Hz), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t, J=8.1Hz), 7.25 (1H, s)

## 【0274】

## 実施例 20

4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランの代わりに 4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランを用いて、実施例 18 と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z): 478 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

## 【0275】

## 実施例 21

4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-(2-{4-[3-(2-ヒドロキシエチルアミノ)プロポキシ]フェニル}エチル)ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフラン (0.23 g) およびトリエチルアミン (0.1 mL) の塩化メチレ

ン (6 mL) 溶液に氷冷下メタンスルホニルクロリド (0.042 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を0.5 mol/L塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去することにより4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-(2-{4-[3-(メタンスルホニルオキシ)プロポキシ]フェニル}エチル)ベンゾフラン (0.25 g) を得た。得られた4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-(2-{4-[3-(メタンスルホニルオキシ)プロポキシ]フェニル}エチル)ベンゾフラン (30 mg) をアセトニトリル (0.5 mL) -エタノール (0.5 mL) に溶解し、2-アミノエタノール (0.025 mL) および触媒量のヨウ化ナトリウムを加え、60℃で三日間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をメタノール (3 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液0.04 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (15 mg) を得た。

## 【0276】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.9-2.0 (2H, m), 2.73 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 2.8 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.65 (4H, m), 3.66 (2H, t,  $J=5.6\text{Hz}$ ), 3.71 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.8\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 4.02 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.05-7.15 (3H, m), 7.18 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, s)

## 【0277】

## 実施例 22

4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-{3-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]プロポキシ}フェニル)エチル]ベンゾフラン

2-アミノエタノールの代わりにN-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンを



用いて、実施例 21 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0278】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.9-2.0 (2H, m), 2.3-2.8 (12H, m), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.68 (2H, t,  $J=6.0\text{Hz}$ ), 3.71 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ ,  $5.8\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 3.99 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.05-7.15 (3H, m), 7.18 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, s)

【0279】

実施例 23

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-{3-[2-ヒドロキシ-1,1-ジ(メチル)エチルアミノ]プロポキシ}フェニル)エチル]ベンゾフラン

2-アミノエタノールの代わりに2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールを用いて、実施例 21 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0280】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.05 (6H, s), 1.85-2.0 (2H, m), 2.71 (2H, t,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.45 (3H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $5.6\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 4.02 (2H, t,  $J=6.1\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 6.75-6.85 (2H, m), 6.95 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, s)

【0281】

実施例 24

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-{3-[2-ヒドロキシ-1,1-ビス(ヒドロキシメチル)エチルアミノ]プロポキシ}フェニル)エチル]ベンゾフラン

2-アミノエタノールの代わりにトリス(ヒドロキシメチル)アミノメタンを

用いて、実施例 21 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0282】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.85-2.0 (2H, m), 2.81 (2H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 2.85-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.65 (10H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ ,  $5.7\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 4.04 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.8-6.85 (2H, m), 6.95 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.25 (1H, s)

【0283】

実施例 25

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-(2-{4-[2-(2-ヒドロキシエチルアミノ)エトキシ]フェニル}エチル)ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランの代わりに4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランを用いて、実施例 21 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0284】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.78 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 2.85-3.1 (5H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (3H, m), 3.9 (1H, dd,  $J=11.8\text{Hz}$ ,  $2.3\text{Hz}$ ), 4.06 (2H, t,  $J=5.4\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, s)

【0285】

実施例 26

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-(2-{4-[2-(3-ヒドロキシプロピルアミノ)エトキシ]フェニル}エチル)ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランの代わりに4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランを用い、2-アミノエタノールの代わりに3-アミノ-1-プロパノールを用いて実施例21と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0286】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.7-1.8 (2H, m), 2.77 (2H, t, J=7.1Hz), 2.85-3.1 (5H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.55 (3H, m), 3.55-3.7 (3H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.8Hz), 3.9 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.2Hz), 4.06 (2H, t, J=5.5Hz), 5.18 (1H, d, J=8.0Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.2Hz), 7.08 (1H, d, J=8.2Hz), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t, J=8.2Hz), 7.24 (1H, s)

## 【0287】

## 実施例27

4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-{2-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチルアミノ]エトキシ}フェニル)エチル]ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランの代わりに4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランを用い、2-アミノエタノールの代わりに2-アミノ-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例21と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0288】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.7-2.8 (1H, m), 2.85-3.1 (5H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.7 (8H, m), 3.71 (1H, dd, J=11.9Hz, 5.7Hz), 3.9 (1H, dd, J=11.9Hz, 2.1Hz), 4.07 (2H,

t,  $J=5.3\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, s)

## 【0289】

## 実施例 28

4- ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -3- [2- (4- {2- [2-ヒドロキシ-1- (ヒドロキシメチル) -1- (メチル) エチルアミノ] エトキシ} フェニル) エチル] ベンゾフラン

4- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -3- {2- [4- (3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] エチル} ベンゾフランの代わりに4- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -3- {2- [4- (2-ヒドロキシエトキシ) フェニル] エチル} ベンゾフランを用い、2-アミノエタノールの代わりに2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例 21 と同様の方法で標記化合物を得た。

## 【0290】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.02 (3H, s), 2.85-3.1 (5H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.65 (8H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.8\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 4.04 (2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.24 (1H, s)

## 【0291】

## 実施例 29

4- ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -3- [2- (4- {2- [2-ヒドロキシ-1, 1-ジ (メチル) エチルアミノ] エトキシ} フェニル) エチル] ベンゾフラン

4- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -3- {2- [4- (3-ヒドロキシプロポキシ) フェニル] エチル} ベ

ンゾフランの代わりに 4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランを用い、2-アミノエタノールの代わりに 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノールを用いて実施例 21 と同様の方法で標記化合物を得た。

#### 【0292】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

1.08 (6H, s), 2.85-3.1 (5H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.3-3.55 (5H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (1H, dd, J=12.1Hz, 5.8Hz), 3.9 (1H, dd, J=12.1Hz, 2.2Hz), 4.05 (2H, t, J=5.3Hz), 5.18 (1H, d, J=7.9Hz), 6.8-6.9 (2H, m), 6.95 (1H, d, J=8.1Hz), 7.08 (1H, d, J=8.1Hz), 7.1-7.15 (2H, m), 7.18 (1H, t, J=8.1Hz), 7.24 (1H, s)

#### 【0293】

##### 実施例 30

4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-(3-{2-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)エチルアミノ]エトキシ}フェニル)エチル}ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランの代わりに 4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランを用い、2-アミノエタノールの代わりに 2-アミノ-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例 21 と同様の方法で標記化合物を得た。

#### 【0294】

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD) δ ppm:

2.7-2.8 (1H, m), 2.85-3.1 (5H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.4-3.7 (8H, m), 3.72 (1H, dd, J=12.0Hz, 5.7Hz), 3.9 (1H, dd, J=12.0Hz, 2.2Hz), 4.04.15 (2H, m), 5.2 (1H, d, J=7.5Hz), 6.7-6.9 (3H, m), 6.96 (1H, d, J=8.2Hz), 7.09

(1H, d, J=8.2Hz), 7.1-7.25 (2H, m), 7.3 (1H, s)

【0295】

### 実施例 3 1

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(3-{2-[2-ヒドロキシ-1-(ヒドロキシメチル)-1-(メチル)エチルアミノ]エトキシ}フェニル)エチル]ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランの代わりに4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランを用い、2-アミノエタノールの代わりに2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオールを用いて実施例 2 1 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0296】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.03 (3H, s), 2.85-3.1 (5H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.4-3.55 (7H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.65-3.75 (1H, m), 3.85-3.95 (1H, m), 3.95-4.1 (2H, m), 5.19 (1H, d, J=7.6Hz), 6.65-6.9 (3H, m), 6.96 (1H, d, J=8.3Hz), 7.09 (1H, d, J=8.4Hz), 7.1-7.25 (2H, m), 7.3 (1H, s)

【0297】

### 実施例 3 2

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(3-{2-[2-ヒドロキシ-1, 1-ジ(メチル)エチルアミノ]エトキシ}フェニル)エチル]ベンゾフラン

4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[4-(3-ヒドロキシプロポキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランの代わりに4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[3-(2-ヒドロキシエトキシ)フェニル]エチル}ベンゾフランを用い、2-アミノエタノールの代わりに2-アミ

ノ-2-メチル-1-プロパノールを用いて実施例 21 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0298】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.08 (6H, s), 2.85-3.25 (6H, m), 3.35-3.55 (5H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.72 (1H, dd,  $J=11.9\text{Hz}$ ,  $5.7\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=11.9\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 3.95-4.1 (2H, m), 5.19 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 6.65-6.9 (3H, m), 6.96 (1H, d,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.1-7.25 (2H, m), 7.29 (1H, s)

【0299】

参考例 33

3- {2- [4- (2-カルボキシエチル) フェニル] エチル} -4-ヒドロキシベンゾフラン

6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)アセトフェノン (1 g) および 4-ホルミルケイヒ酸 (0.79 g) のエタノール (10 mL) 懸濁液に水 (2 mL) および水酸化カリウム (3 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 10% パラジウム炭素粉末 (0.2 g) を加え、水素雰囲気下室温で一晩攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残渣に 2 mol/L 塩酸を加え、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより 4-(2-カルボキシエチル)-2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシジヒドロカルコン (1.55 g) を得た。これを酢酸 (12 mL) に溶解し、酢酸ナトリウム (8.6 g) および無水酢酸 (8.6 mL) を加え、115℃で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を水で二回洗浄後、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え、水層を分離した。水層に 2 mol/L 塩酸を加え酸性とし、ジエチルエーテルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1) で精製することにより標記化合物 (0.29 g) を得た。

【0300】

$^1\text{H}$ -NMR (DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm:

2.45-2.55 (2H, m), 2.75-2.85 (2H, m), 2.85-3.0 (4H, m), 6.6 (1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $0.7\text{Hz}$ ), 6.93 (1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $0.7\text{Hz}$ ), 7.05 (1H, t,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.1-7.2 (4H, m), 7.5 (1H, s), 9.9 (1H, s), 12.08 (1H, s)

【0301】

実施例 33

3-〔2-(4-{2-[1-カルバモイル-1-(メチル)エチルカルバモイル]エチル}フェニル)エチル)-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

3-{2-[4-(2-カルボキシエチル)フェニル]エチル}-4-ヒドロキシベンゾフラン (50 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL) 溶液に 2-アミノ-2-メチルプロピオンアミド (33 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (33 mg)、トリエチルアミン (0.047 mL) および 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (93 mg) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩化メチレン (5 mL) に溶解し、2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-リクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース (0.12 g) を加えた後、氷冷下三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.032 mL) を加えた。室温で 30 分間攪拌した後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 ~ 塩化メチレン/メタノール = 20/1) で精製して 4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-(4-{2-[1-カルバモイル-1-(メチル)エチルカルバモイル]エチル}フェニル)エチル}ベンゾフラン (57 mg) を得た。これをメタノール (2 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 0.015 mL) を加え、室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣を ODS 固相抽出法 (洗浄溶媒: 蒸留水、溶出溶媒: メタノール) で精製することにより標記化合物 (36 mg) を得た。



## 【0302】

$^1\text{H}$ -NMR ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

1.36 (3H, s), 1.37 (3H, s), 2.47 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.86 (2H, t,  $J=7.6\text{Hz}$ ), 2.9-3.1 (3H, m), 3.1-3.25 (1H, m), 3.35-3.45 (1H, m), 3.45-3.55 (2H, m), 3.55-3.65 (1H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.8\text{Hz}$ ), 3.91 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=7.8\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.05-7.25 (6H, m), 7.26 (1H, s)

## 【0303】

## 参考例 34

3-[2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン

6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)アセトフェノン (2.24 g) および 4-アセチルアミノベンズアルデヒド (2.45 g) のエタノール (30 mL) 混合物に水 (10 mL) および水酸化カリウム (6.73 g) を加え、室温で一晩撹拌した。反応混合物に 2 mol/L 塩酸 (70 mL) を加え、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより 4-アセチルアミノ-2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシカルコン (3.35 g) を得た。得られた 4-アセチルアミノ-2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシカルコン (3.3 g) および 10%パラジウム炭素粉末 (1 g) のメタノール (50 mL) 混合物を水素雰囲気下室温で一晩撹拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残渣を酢酸 (13.2 mL) に溶解し、酢酸ナトリウム (4.77 g) および無水酢酸 (4.8 mL) を加え、115℃で20時間撹拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (10 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 5 mL) を加え、室温で1時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣に 1 mol/L 塩酸 (30 mL) および酢酸エチルを加え1時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒

を減圧下留去した。残渣を塩化メチレン-メタノールで扱い析出した結晶を濾取し、塩化メチレンで洗浄後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (0.86 g) を得た。

## 【0304】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.1 (3H, s), 2.95-3.05 (4H, m), 6.56 (1H, dd,  $J=7.8\text{Hz}$ ,  $0.6\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, dd,  $J=8.4\text{Hz}$ ,  $0.6\text{Hz}$ ), 7.0-7.05 (1H, m), 7.1-7.2 (2H, m), 7.21 (1H, s), 7.35-7.45 (2H, m)

## 【0305】

## 実施例 34

3-[2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

3-[2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン (30 mg) および 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース (64 mg) の塩化メチレン (3 mL) 混合物に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.013 mL) を加え、室温で三日間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:  $n$ -ヘキサン/酢酸エチル = 2/3 ~ 1/2) で精製して 3-[2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル]-4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン (38 mg) を得た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 0.02 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 6/1) で精製することにより標記化合物 (12 mg) を得た。

## 【0306】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.1 (3H, s), 2.9-3.6 (8H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $5.5\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, d,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $2.3\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 7.15-7.2 (3H, m), 7.27 (1H, s), 7.35-7.45 (2H, m)

## 【0307】

## 参考例 35

3-〔2-(4-アミノフェニル)エチル〕-4-ヒドロキシベンゾフラン

3-〔2-(4-アセチルアミノフェニル)エチル〕-4-ヒドロキシベンゾフラン (1.2 g) の *n*-プロパノール (4 mL) - 5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (8 mL) 混合物を一晩加熱還流した。反応混合物を室温に冷却後、2 mol/L 塩酸 (21 mL) を加えた。混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を *n*-ヘキサン-酢酸エチルで扱い、析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥することにより標記化合物 (0.51 g) を得た。

## 【0308】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.85-3.0 (4H, m), 6.55 (1H, dd,  $J=8.0\text{Hz}$ ,  $0.7\text{Hz}$ ), 6.65-6.7 (2H, m), 6.87 (1H, dd,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $0.7\text{Hz}$ ), 6.95-7.0 (2H, m), 7.0-7.05 (1H, m), 7.19 (1H, s)

## 【0309】

## 実施例 35

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-〔2-(4-メタンスルホニルアミノフェニル)エチル〕ベンゾフラン

3-〔2-(4-アミノフェニル)エチル〕-4-ヒドロキシベンゾフラン (0.3 g) および 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース (0.65 g) の塩化メチレン (5 mL) 混合物に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.23 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで

乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：n-ヘキサン／酢酸エチル＝1／1～1／2～1／5）で精製して3-〔2-（4-アミノフェニル）エチル〕-4-（2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ）ベンゾフラン（0.36 g）を得た。得られた3-〔2-（4-アミノフェニル）エチル〕-4-（2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ）ベンゾフラン（50 mg）の塩化メチレン（3 mL）溶液にピリジン（0.017 mL）およびメタンスルホンクロリド（0.013 mL）を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を0.5 mol/L塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をVARIAN社製BOND ELUT-SCX（溶出溶媒：メタノール）で精製することにより4-（2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ）-3-〔2-（4-メタンスルホニルアミノフェニル）エチル〕ベンゾフラン（40 mg）を得た。これをメタノール（3 mL）に溶解し、ナトリウムメトキシド（28%メタノール溶液 0.02 mL）を加え、室温で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：塩化メチレン／メタノール＝8／1）で精製することにより標記化合物（19 mg）を得た。

## 【0310】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.91 (3H, s), 2.95-3.25 (4H, m), 3.4-3.6 (4H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ , 5.7Hz), 3.9 (1H, dd,  $J=12.3\text{Hz}$ , 2.3Hz), 5.18 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.1-7.25 (5H, m), 7.28 (1H, s)

## 【0311】

## 実施例 36

3-〔2-（4-ホルミルアミノフェニル）エチル〕-4-（β-D-グルコピラノシルオキシ）ベンゾフラン

メタンスルホニルクロリドの代わりに酢酸ギ酸無水物を用いて、実施例 35 と同様の方法で標記化合物を得た。

【0312】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.9-3.25 (4H, m), 3.4-3.65 (4H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.6\text{Hz}$ ), 3.85-3.95 (1H, m), 5.19 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.1\text{Hz}$ ), 7.0-7.5 (7H, m), 8.22 (0.75H, s), 8.63 (0.25H, s)

【0313】

実施例 37

4- ( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) -3- [2- (4-ウレイドフェニル) エチル] ベンゾフラン

3- [2- (4-アミノフェニル) エチル] -4-ヒドロキシベンゾフラン (0.3 g) および 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース (0.65 g) の塩化メチレン (5 mL) 混合物に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.23 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 ~ 1/2 ~ 1/5) で精製して 3- [2- (4-アミノフェニル) エチル] -4- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) ベンゾフラン (0.36 g) を得た。得られた 3- [2- (4-アミノフェニル) エチル] -4- (2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) ベンゾフラン (50 mg) のテトラヒドロフラン (2 mL) 溶液にトリメチルシリルイソシアナート (0.014 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に水 (0.3 mL) を加え、50℃で2時間攪拌した。反応混合物を 0.5 mol/L 塩酸中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を VARIAN 社製 BOND ELUT-SCX (溶出溶媒: メタノール)

で精製することにより 4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-ウレイドフェニル)エチル]ベンゾフラン (20 mg) を得た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 0.02 mL) を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 5/1) で精製することにより標記化合物 (4 mg) を得た。

## 【0314】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

2.9-3.25 (4H, m), 3.4-3.65 (4H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $5.7\text{Hz}$ ), 3.9 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 5.18 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 6.96 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.05-7.3 (7H, m)

## 【0315】

## 参考例 36

3-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン

6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)アセトフェノン (2.24 g) および 4-ブロモベンズアルデヒド (2.78 g) のエタノール (30 mL) 混合物に水 (10 mL) および水酸化カリウム (6.73 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 塩酸 (70 mL) を加え、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより 4-ブロモ-2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシカルコン (3.77 g) を得た。得られた 4-ブロモ-2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシカルコン (3.7 g) のベンゼン (150 mL) 懸濁液にトリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)クロリド (1.82 g) およびトリエチルシラン (6.2 mL) を加え、70℃で一晩攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液およびジエチルエーテルを加え、水層を分離した。水層をジエチルエーテルで洗浄後、濃塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水お

よび飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を *n*-ヘキサン-酢酸エチルで扱い、析出した結晶を濾取し、*n*-ヘキサンの洗浄後、減圧下乾燥することにより 4-ブロモ-2'-(カルボキシメトキシ)-6'-ヒドロキシジヒドロカルコン (1.1 g) を得た。これを酢酸 (4.15 mL) に溶解し、酢酸ナトリウム (1.5 g) および無水酢酸 (1.5 mL) を加え、115℃で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (10 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 1.5 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣に 1 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=5/1) して標記化合物 (0.85 g) を得た。

## 【0316】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

2.95-3.1 (4H, m), 5.03 (1H, s), 6.54 (1H, dd,  $J=7.6\text{Hz}$ , 1.1Hz), 7.05-7.15 (4H, m), 7.19 (1H, s), 7.35-7.45 (2H, m)

## 【0317】

## 参考例 37

3-(2-{4-[1-アミノ-1-(ベンジルオキシカルボニルイミノ)メチル]フェニル}エチル)-4-ヒドロキシベンゾフラン

3-[2-(4-ブロモフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン (0.5 g)、シアン化ナトリウム (0.23 g)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (91 mg) およびヨウ化第一銅 (30 mg) のアセトニトリル (5 mL) 懸濁液を三日間加熱還流した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: *n*-ヘキサン/酢酸エチル=5/1) で精製して 3-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン (0.14 g) を

得た。ヘキサメチルジシラザン (0.35 mL) のジエチルエーテル (2 mL) 溶液に、氷冷下  $n$ -ブチルリチウム (2.46 mol/L  $n$ -ヘキサン溶液 0.7 mL) を加え、同温で 10 分間攪拌した。反応混合物に 3-[2-(4-シアノフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン (0.13 g) のジエチルエーテル (3 mL) 溶液を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 塩酸を加え、ジエチルエーテルで 2 回洗浄した。水層に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性とした後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、塩化メチレン/メタノール=5/1 混合溶媒で 3 回抽出した。抽出物を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより 3-[2-(4-カルバミミドイルフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン (0.11 g) を得た。これを 1,4-ジオキサン (5 mL) - 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (5 mL) に溶解し、クロロギ酸ベンジル (0.1 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 1 mol/L 塩酸 (5 mL) を加えた後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒:  $n$ -ヘキサン/酢酸エチル=2/1) で精製することにより標記化合物 (35 mg) を得た。

## 【0318】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

3.0-3.05 (4H, m), 4.71 (1H, d,  $J=5.8\text{Hz}$ ), 5.23 (2H, s), 5.85 (1H, brs), 6.58 (1H, dd,  $J=7.5\text{Hz}$ ,  $0.8\text{Hz}$ ), 7.0-7.1 (2H, m), 7.16 (1H, s), 7.2-7.5 (8H, m), 7.75-7.8 (2H, m)

## 【0319】

## 実施例 38

3-[2-(4-カルバミミドイルフェニル)エチル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

3-(2-{4-[1-アミノ-1-(ベンジルオキシカルボニルイミノ)メチル]フェニル}エチル)-4-ヒドロキシベンゾフラン (30 mg) および 2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル-



$\alpha$ -D-グルコピラノース (43 mg) の塩化メチレン (3 mL) 混合物に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.009 mL) を加え、室温で三日間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: n-ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 ~ 2/3) で精製して 4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-(2-{4-[1-アミノ-1-(ベンジルオキシカルボニルイミノ)メチル]フェニル}エチル)ベンゾフラン (42 mg) を得た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 0.02 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール = 10/1) で精製して 3-(2-{4-[1-アミノ-1-(ベンジルオキシカルボニルイミノ)メチル]フェニル}エチル)-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン (20 mg) を得た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (10 mg) を加え、水素雰囲気下室温で2時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去することにより標記化合物 (13 mg) を得た。

## 【0320】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

3.05-3.6 (8H, m), 3.72 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $5.5\text{Hz}$ ), 3.91 (1H, dd,  $J=12.1\text{Hz}$ ,  $1.9\text{Hz}$ ), 5.2 (1H, d,  $J=7.1\text{Hz}$ ), 6.98 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.08 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.2 (1H, t,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.27 (1H, s), 7.41 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.67 (2H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ )

## 【0321】

## 参考例 38

3-[2-(4-カルボキシフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン  
2'-ベンジルオキシ-6'-ヒドロキシアセトフェノン (2.42 g) およ

ビテレフタルアルデヒド酸メチル (2.46 g) のエタノール (50 mL) 混合物に水 (15 mL) および水酸化カリウム (6.73 g) を加え、50℃で一晩攪拌した。反応混合物に 2 mol/L 塩酸 (70 mL) を加え、析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥することにより 2'-ベンジルオキシ-4-カルボキシ-6'-ヒドロキシカルコン (3.55 g) を得た。これを N,N-ジメチルホルムアミド (35 mL) に溶解し、炭酸カリウム (3.88 g) およびプロモ酢酸メチル (1.95 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を水中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (20 mL) -酢酸エチル (10 mL) に溶解し、10%パラジウム炭素粉末 (1 g) を加え、水素雰囲気下室温で7時間攪拌した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下留去した。残渣を n-ヘキサンで扱い析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥して 6'-ヒドロキシ-2'-(メトキシカルボニルメトキシ)-4-(メトキシカルボニルメトキシカルボニル)ジヒドロカルコン (2.56 g) を得た。これをメタノール (17 mL) に懸濁し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 3.35 mL) を加え、一晩加熱還流した。反応混合物を室温に冷却後、1 mol/L 塩酸 (30 mL) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣にメタノール (25 mL) および 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (50 mL) を加え、60℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、2 mol/L 塩酸 (55 mL) および水 (50 mL) を加え、室温で1時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水で洗浄後、減圧下乾燥して 2-カルボキシ-3-[2-(4-カルボキシフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン (1.45 g) を得た。これをキノリン (12 mL) に懸濁し、触媒量の銅粉末を加え、200℃で1時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、1 mol/L 塩酸および酢酸エチルを加え、不溶物を濾去した。濾液より有機層を分離し、水および飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=20/1) で精製することにより標記化合物 (80 mg) を得た。

## 【0322】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

3.0-3.15 (4H, m), 6.55-6.6 (1H, m), 6.85-6.9 (1H, m), 7.0-7.1 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.3-7.35 (2H, m), 7.9-7.95 (2H, m)

## 【0323】

## 参考例 39

3-[2-(4-カルバモイルフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン

3-[2-(4-カルボキシフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン (80 mg)、炭酸水素アンモニウム (90 mg) およびピリジン (0.091 mL) の N, N-ジメチルホルムアミド (3 mL) 混合物にジ tert-ブチルジカーボネート (0.25 g) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物に 0.5 mol/L 塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をメタノール (5 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 0.1 mL) を加え、50℃で3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、1 mol/L 塩酸 (0.52 mL) を加え、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=30/1) および VARIAN 社製 BOND ELUT-SAX (溶出溶媒: メタノール) で順次精製することにより標記化合物 (50 mg) を得た。

## 【0324】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

3.0-3.15 (4H, m), 6.57 (1H, dd,  $J=7.9\text{Hz}$ ,  $0.6\text{Hz}$ ), 6.88 (1H, dd,  $J=8.2\text{Hz}$ ,  $0.6\text{Hz}$ ), 7.0-7.1 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.25-7.35 (2H, m), 7.75-7.8 (2H, m)

## 【0325】

## 実施例 39

3-[2-(4-カルバモイルフェニル)エチル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラ

## ノシルオキシ) ベンゾフラン

3-[2-(4-カルバモイルフェニル)エチル]-4-ヒドロキシベンゾフラン (50 mg) および 2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -D-グルコピラノース (96 mg) の塩化メチレン (3 mL) 混合物に三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.022 mL) を加え、室温で一晩攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液中に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 塩化メチレン/メタノール=20/1) で精製して 4-(2, 3, 4, 6-テトラ-O-アセチル- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-カルバモイルフェニル)エチル]ベンゾフラン (80 mg) を得た。これをメタノール (3 mL) に溶解し、ナトリウムメトキシド (28%メタノール溶液 0.02 mL) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出物を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣を塩化メチレンで扱い、析出した結晶を濾取し、減圧下乾燥することにより標記化合物 (13 mg) を得た。

## 【0326】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  ppm:

3.0-3.6 (8H, m), 3.71 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $5.8\text{Hz}$ ), 3.91 (1H, dd,  $J=12.0\text{Hz}$ ,  $2.2\text{Hz}$ ), 5.19 (1H, d,  $J=7.9\text{Hz}$ ), 6.97 (1H, d,  $J=7.7\text{Hz}$ ), 7.09 (1H, d,  $J=8.2\text{Hz}$ ), 7.15-7.25 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.3-7.35 (2H, m), 7.75-7.8 (2H, m)

## 【0327】

## 参考例 40

6'-ヒドロキシ-2'-テトラヒドロピラニルオキシアセトフェノン

2', 6'-ジヒドロキシアセトフェノン (5.0 g) をジオキサン (20 mL) および 3, 4-ジヒドロ-2H-ピラン (16 mL) に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (0.21 g) を加え、室温下に1.5時間攪拌した。反

【 0 3 2 8 】

 $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm:

1.60–2.00 (6H, m), 2.75 (3H, s), 3.70–3.75 (1H, m), 3.85–3.95 (1H, m), 5.53 (1H, d, J=2.9Hz), 6.59 (1H, dd, J=8.4, 1.0Hz), 6.70 (1H, dd, J=8.4, 1.0Hz), 7.32 (1H, t, J=8.4Hz), 13.08 (1H, s)

【0329】

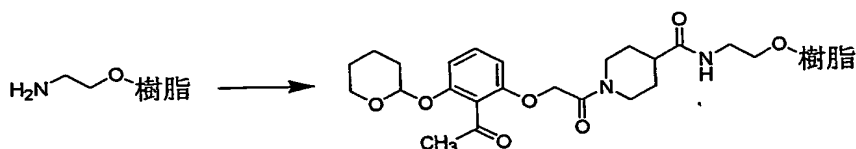
### 实施例 40

3-[2-(フラン-2-イル)エチル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

工程 1)

【 0 3 3 0 】

【化 1 5】



【0 3̇ 3 1】

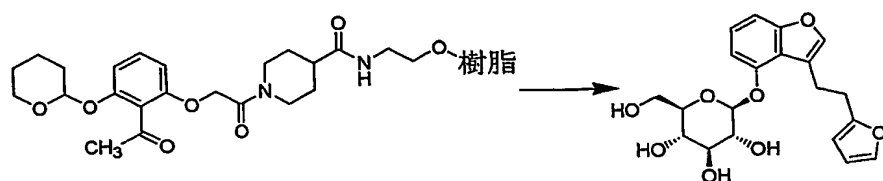
Argogel (登録商標) -NH<sub>2</sub>樹脂 (アルゴノート社製: 0.43 mL/g: 5.0 g) をN, N-ジメチルホルミアミドに懸濁させ室温で30分間放置した後、余分な溶媒を除いた。N-9-(フルオレニルメトキシカルボニル) ピペリジン-4-カルボン酸 (3.78 g) 及び1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (1.45 g) をN, N-ジメチルホルミアミド (50 mL) に溶解し、水冷下、N, N-ジイソプロピルカルボジイミド (1.68 mL) を加え、10分間攪拌した。反応溶液を上述の樹脂に加え、室温で20時間攪拌した。余分な溶媒を除き、さらに樹脂を塩化メチレンで3回、N, N-ジメチルホルムアミ

ドで3回、塩化メチレンで3回洗浄した。同様の洗浄操作をさらに2回繰り返した。得られた樹脂を2%1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンダー7-センのN, N-ジメチルホルムアミド溶液で室温下に1時間処理した。溶媒を除いた後、さらに2%1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンダー7-センのN, N-ジメチルホルムアミド溶液で30分間処理した。溶媒を除いた後、塩化メチレンで3回、N, N-ジメチルホルムアミドで3回、塩化メチレンで6回、N, N-ジメチルホルムアミドで3回、塩化メチレンで3回洗浄した。得られた樹脂を塩化メチレンに懸濁させ室温で30分間放置した後、余分な溶媒を除いた。ブromo酢酸(2.99g)の塩化メチレン(25mL)溶液にN, N-ジイソプロピルカルボジイミド(1.68mL)を加え、室温下に2時間攪拌した。生成した沈殿を濾去し、濾液を上述の樹脂に加えた後、4-ジメチルアミノピリジン(0.026g)の塩化メチレン(1mL)溶液及び、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(2.24mL)を加え、室温で20時間攪拌した。溶媒を除いた後、塩化メチレンで3回洗浄した。同様の縮合操作を再度繰り返した。溶媒を除いた後、塩化メチレンで6回、N, N-ジメチルホルムアミドで3回、塩化メチレンで6回、N, N-ジメチルホルムアミドで3回、塩化メチレンで3回洗浄した。得られた樹脂をN, N-ジメチルホルムアミドに懸濁させ室温で30分攪拌した後、余分な溶媒を除いた。6'-ヒドロキシ-2'-テトラヒドロピラニルオキシアセトフェノン(2.03g)のN, N-ジメチルホルムアミド(35mL)溶液を上述の樹脂に加えた後、炭酸カリウム(2.08g)を加え、室温で20時間攪拌した。溶媒を除いた後、50%テトラヒドロフラン水溶液で5回、メタノールで3回、N, N-ジメチルホルムアミドで3回、塩化メチレンで3回洗浄した。得られた樹脂は減圧下に乾燥した。

工程2)

【0332】

## 【化16】



## 【0333】

工程1で得られた樹脂(0.70g)をエタノールに懸濁させ30分間室温で放置した後、余分な溶媒を除いた。2-フルアルデヒド(0.15g)のエタノール(5mL)溶液、エタノール(2mL)及び、5mol/L水酸化カリウム水溶液(0.3mL)を上掲の樹脂に加え、室温下に15時間撹拌した。溶媒を除いた後メタノールで3回、N,N-ジメチルホルムアミドで3回、塩化メチレンで6回洗浄した。得られた樹脂をベンゼンに懸濁させ、室温で30分間放置した後、余分な溶媒を除いた。トリス(トリフェニルホスフィン)ロジウム(I)クロリド(0.084g)のベンゼン(5mL)懸濁液、ベンゼン(2mL)及びトリエチルシラン(0.48mL)を上掲の樹脂に加え、70℃で3時間撹拌した。溶媒を除いた後、塩化メチレンで5回、N,N-ジメチルホルムアミドで5回、メタノールで5回、N,N-ジメチルホルムアミドで3回洗浄した。得られた樹脂にN,N-ジメチルホルムアミドを加え5分間撹拌後、余分な溶媒を除いた。ナトリウムtert-ブトキシド(0.087g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5mL)懸濁液及びN,N-ジメチルホルムアミド(2mL)を上掲の樹脂に加え、室温下に3時間撹拌した。反応混合物に少量の水を加え、溶媒を除いた後、N,N-ジメチルホルムアミドで3回、塩化メチレンで3回、N,N-ジメチルホルムアミドで3回、塩化メチレンで3回洗浄した。得られた樹脂をエタノールに懸濁し、30分間撹拌した後、余分な溶媒を除いた。樹脂にp-トルエンスルホン酸一水和物(0.12g)のエタノール(5mL)溶液及びエタノール(2mL)を加えた後、70℃で3時間撹拌した。溶媒を除いた後、樹脂をエタノールで3回、塩化メチレンで3回、メタノールで3回、N,N-ジメチルホルムアミドで3回、塩化メチレンで3回洗浄した。得られた樹脂に2,3,4,6-テトラ-O-アセチル-1-O-トリクロロアセトイミドイル- $\alpha$ -

D-グルコピラノース (0.45 g) の塩化メチレン (5 mL) 溶液、塩化メチレン (2 mL) 及び三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体 (0.11 mL) を加え、室温下に8時間攪拌した。溶媒を除き、塩化メチレンで5回、N, N-ジメチルホルムアミドで5回、メタノールで5回洗浄した。得られた樹脂をエタノールに懸濁させ、室温で30分間放置した後、余分な溶媒を除き、エタノール (3.5 mL) 及び、5 mol/L 水酸化カリウム水溶液 (3.5 mL) を加え、70℃で5時間、室温で20時間攪拌した。樹脂を濾別し、さらにエタノールで洗浄した。洗液は併せて濃縮し、水 (10 mL) に懸濁させた後、クエン酸にて中和し、ODS固相抽出法 (洗浄溶媒: 水、溶出溶媒: メタノール) で精製した後、減圧下に濃縮した。得られた残渣と触媒量の銅粉末のキノリン (1 mL) 懸濁液を200℃で1時間加熱した。不溶物を濾去し、さらにメタノールで洗浄した。洗液は併せて高真空下、遠心濃縮した後、逆相分取カラムクロマトグラフィー (資生堂社製CAPCELL PAK UG5 ODS, 5  $\mu$ m, 120 Å, 20×50 mm, リニアグラジェント, 水/アセトニトリル=90/10~10/90) で精製した後、減圧下に濃縮し、標記化合物 (0.006 g) を得た。

MS (ESI, m/z) : 408 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

【0334】

#### 実施例 41

4- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -3- [2- (2-ピリジル) エチル] ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに2-ホルミルピリジンを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI, m/z) : 402 [M+H]<sup>+</sup>

【0335】

#### 実施例 42

4- (β-D-グルコピラノシルオキシ) -3- [2- (3-ピリジル) エチル] ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに3-ホルミルピリジンを用いて、実施例40と



同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) : 402 [M+H]<sup>+</sup>  
【0336】

#### 実施例 43

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-ピリジル)エチル]  
]ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-ホルミルピリジンを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) : 402 [M+H]<sup>+</sup>  
【0337】

#### 実施例 44

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-メトキシフェニル)  
]エチル]ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-メトキシベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) : 448 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>  
【0338】

#### 実施例 45

3-[2-(ベンゾフラン-2-イル)エチル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノ  
シルオキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに2-ホルミルベンゾフランを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) : 458 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>  
【0339】

#### 実施例 46

3-[2-(4-ジメチルアミノフェニル)エチル]-4-( $\beta$ -D-グルコピ  
ラノシルオキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-ジメチルアミノベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) : 444 [M+H]<sup>+</sup>  
【0340】

#### 実施例 47

3-[2-(4-カルボキシフェニル)エチル]-4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)ベンズアルデヒド

2-フルアルデヒドの代わりにテレフタルアルデヒド酸メチルを用いて、実施例 40 と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) : 462 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>  
【0341】

#### 実施例 48

4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-{2-[3-(フェニル)フェニル]エチル}ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに 3-フェニルベンズアルデヒドを用いて、実施例 40 と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) : 494 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>  
【0342】

#### 実施例 49

4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-メタンスルホニルフェニル)エチル]ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに 4-メタンスルホニルベンズアルデヒドを用いて、実施例 40 と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) : 496 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>  
【0343】

#### 実施例 50

3-[2-(4-アミノフェニル)エチル]-4-(β-D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに 4-アセチルアミノベンズアルデヒドを用いて、実施例 40 と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ) : 416 [M+H]<sup>+</sup>

## 【0344】

## 実施例 5 1

3-〔2-(2-フルオロフェニル)エチル〕-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに2-フルオロベンズアルデヒドを用いて、実施例 4 0 と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ): 436 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

## 【0345】

## 実施例 5 2

3-〔2-(3-フルオロフェニル)エチル〕-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに3-フルオロベンズアルデヒドを用いて、実施例 4 0 と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ): 436 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

## 【0346】

## 実施例 5 3

3-〔2-(4-フルオロフェニル)エチル〕-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-フルオロベンズアルデヒドを用いて、実施例 4 0 と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ): 436 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

## 【0347】

## 実施例 5 4

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-〔2-(2,4-ジメチルフェニル)エチル〕ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに2,4-ジメチルベンズアルデヒドを用いて、実施例 4 0 と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ): 446 [M+NH<sub>4</sub>]<sup>+</sup>

## 【0348】

## 実施例 55

3-[2-(4-エチルフェニル)エチル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシル  
オキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-エチルベンズアルデヒドを用いて、実施例  
40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ): 446  $[M+NH_4]^+$

【0349】

## 実施例 56

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(3,4-ジメチルフェ  
ニル)エチル]ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに3,4-ジメチルベンズアルデヒドを用いて、  
実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ): 446  $[M+NH_4]^+$

【0350】

## 実施例 57

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-イソプロピルフェ  
ニル)エチル]ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-イソプロピルベンズアルデヒドを用いて、  
実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ): 460  $[M+NH_4]^+$

【0351】

## 実施例 58

3-[2-(2-クロロフェニル)エチル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシル  
オキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに2-クロロベンズアルデヒドを用いて、実施例  
40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ): 452  $[M+NH_4]^+$

【0352】

## 実施例 59

3-[2-(3-クロロフェニル)エチル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシル  
オキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに3-クロロベンズアルデヒドを用いて、実施例  
40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ): 452  $[M+NH_4]^+$

【0353】

実施例 60

3-[2-(4-クロロフェニル)エチル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシル  
オキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-クロロベンズアルデヒドを用いて、実施例  
40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ): 452  $[M+NH_4]^+$

【0354】

実施例 61

3-[2-(4-エトキシフェニル)エチル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシル  
オキシ)ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-エトキシベンズアルデヒドを用いて、実施  
例 40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ): 462  $[M+NH_4]^+$

【0355】

実施例 62

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-メチルチオフェニ  
ル)エチル]ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-メチルチオベンズアルデヒドを用いて、実  
施例 40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ): 464  $[M+NH_4]^+$

【0356】

実施例 63

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(ナフタレン-2-イル

) エチル] ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに2-ナフトアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ): 468  $[M+NH_4]^+$

【0357】

実施例64

3-[2-(4-ブチルフェニル) エチル]-4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ) ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-ブチルベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ): 474  $[M+NH_4]^+$

【0358】

実施例65

4-( $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシ)-3-[2-(4-イソブチルフェニル) エチル] ベンゾフラン

2-フルアルデヒドの代わりに4-イソブチルベンズアルデヒドを用いて、実施例40と同様の方法で標記化合物を得た。

MS (ESI,  $m/z$ ): 474  $[M+NH_4]^+$

【0359】

試験例1

ヒトSGLT1 活性阻害作用確認試験

1) ヒトSGLT1のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

ヒト小腸由来の総RNA (Ori gene) を、オリゴdTをプライマーとして逆転写し、PCR増幅用cDNAライブラリーを作成した。このcDNAライブラリーを鋳型として、Hedigerらにより報告されたヒトSGLT1 (ACCESSION: M24847) の1番から2005番までの塩基配列をPCR法により増幅し、pcDNA3.1 (-) (Invitrogen) のマルチクローニング部位に挿入した。挿入したDNAの塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

## 【0360】

## 2) ヒト SGLT1 安定発現株の樹立

ヒト SGLT1 発現ベクターを ScaI で消化して直鎖状 DNA とした後、CHO-K1 細胞にリポフェクション法 (Electene Transfection Reagent: QIAGEN) にて導入した。1 mg/mL G418 (LIFE TECHNOLOGIES) にてネオマイシン耐性細胞株を得、後述する方法にてメチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込み活性を測定した。最も強い取り込み活性を示した株を選択して CS1-5-11D とし、以後、200  $\mu$ g/mL の G418 存在下で培養した。

## 【0361】

3) メチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシド ( $\alpha$ -MG) 取り込み阻害活性の測定

96 穴プレートに CS1-5-11D を  $3 \times 10^4$  個/穴で播種し、2 日間培養した後に取り込み実験に供した。取り込み用緩衝液 (140 mM 塩化ナトリウム、2 mM 塩化カリウム、1 mM 塩化カルシウム、1 mM 塩化マグネシウム、10 mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル] エタンスルホン酸、5 mM トリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4) には、非放射ラベル体 (Sigma) と  $^{14}\text{C}$  ラベル体 (Amersham Pharmacia Biotech) の  $\alpha$ -MG 混合物を最終濃度が 1 mM となるように混和して添加した。試験化合物はジメチルスルホキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して 1 mM  $\alpha$ -MG を含む取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて 140 mM の塩化コリンを含む基礎取り込み測定用緩衝液を調製した。培養した CS1 の培地を除去し、前処置用緩衝液 ( $\alpha$ -MG を含まない基礎取り込み用緩衝液) を 1 穴あたり 180  $\mu$ L 加え、37°C で 10 分間静置した。同一操作をもう 1 度繰り返した後、前処置用緩衝液を除去し、測定用緩衝液および基礎取り込み用緩衝液を 1 穴当たり 75  $\mu$ L ずつ加え 37°C で静置した。1 時間後に測定用緩衝液を除去し、1 穴当たり 180  $\mu$ L の洗浄用緩衝液 (10 mM 非ラベル体  $\alpha$ -MG を含む基礎取り込み用緩衝液) で 2 回洗浄した。1 穴当たり 75  $\mu$ L の 0.2 mol/L 水酸化ナトリウムで細胞

を溶解し、その液をピコプレート (Packard) に移した。150  $\mu$ L のマイクロシンチ 40 (Packard) を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンター トップカウント (Packard) にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を 100% として、試験化合物の各濃度におけるメチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込み量を算出した。試験化合物がメチル- $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込みを 50% 阻害する濃度 (IC<sub>50</sub> 値) を、ロジットプロットにより算出した。その結果は表 1 の通りである。

【0362】

【表 1】

試験化合物	IC <sub>50</sub> 値 (nM)
実施例 7	15
実施例 24	25

【0363】

## 試験例 2

## ヒト SGLT2 活性阻害作用確認試験

## 1) ヒト SGLT2 のクローニングおよび発現ベクターへの組み換え

ヒト腎臓由来の総 RNA (Ori gene) を、オリゴ dT をプライマーとして逆転写し、PCR 増幅用 cDNA ライブラリーを作成した。この cDNA ライブラリーを鋳型として、R. G. Wells らにより報告されたヒト SGLT2 (ACCESSION: M95549, M95299) の 2 番から 2039 番までの塩基配列を PCR 法により増幅し、p cDNA 3.1 (-) (Invitrogen) のマルチクローニング部位に挿入した。挿入した DNA の塩基配列は、報告されていた塩基配列と完全に一致していた。

【0364】

## 2) ヒト SGLT2 安定発現株の樹立

ヒト SGLT2 発現ベクターを ScaI で消化して直鎖状 DNA とした後、CHO-K1 細胞にリポフェクション法 (Effectene Transfec



tion Reagent: QIAGEN) にて導入した。1mg/mL G418 (LIFE TECHNOLOGIES) にてネオマイシン耐性細胞株を得、後述する方法にてメチルー $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込み活性を測定した。最も強い取り込み活性を示した株を選択してCS2-5Eとし、以後、200 $\mu$ g/mLのG418存在下で培養した。

### 【0365】

#### 3) メチルー $\alpha$ -D-グルコピラノシド ( $\alpha$ -MG) 取り込み阻害活性の測定

96穴プレートにCS2-5Eを $3 \times 10^4$ 個/穴で播種し、2日間培養した後に取り込み実験に供した。取り込み用緩衝液 (140mM塩化ナトリウム、2mM塩化カリウム、1mM塩化カルシウム、1mM塩化マグネシウム、10mM 2-[4-(2-ヒドロキシエチル)-1-ピペラジニル] エタンスルホン酸、5mMトリス (ヒドロキシメチル) アミノメタンを含む緩衝液 pH 7.4) には、非放射ラベル体 (Sigma) と $^{14}$ Cラベル体 (Amersham Pharmacia Biotech) の $\alpha$ -MGを最終濃度が1mMとなるように混和して添加した。試験化合物はジメチルスルフォキシドに溶解した後、蒸留水にて適宜希釈して1mM $\alpha$ -MGを含む取り込み用緩衝液に添加し、測定用緩衝液とした。対照群用には試験化合物を含まない測定用緩衝液を、基礎取り込み測定用には塩化ナトリウムに替えて140mMの塩化コリンを含む基礎取り込み用緩衝液を調製した。培養した細胞の培地を除去し、前処置用緩衝液 ( $\alpha$ -MGを含まない基礎取り込み用緩衝液) を1穴あたり180 $\mu$ L加え、37 $^{\circ}$ Cで10分間静置した。同一操作をもう1度繰り返した後、取り込み用緩衝液を除去し、測定用緩衝液および基礎取り込み用緩衝液を1穴当たり75 $\mu$ Lずつ加え37 $^{\circ}$ Cで静置した。1時間後に測定用緩衝液を除去し、1穴当たり180 $\mu$ Lの洗浄用緩衝液 (10mM非ラベル体 $\alpha$ -MGを含む基礎取り込み用緩衝液) で2回洗浄した。1穴当たり75 $\mu$ Lの0.2mol/L水酸化ナトリウムで細胞を溶解し、その液をピコプレート (Packard) に移した。150 $\mu$ Lのマイクロシンチ40 (Packard) を加えて混和し、マイクロシンチレーションカウンタートップカウント (Packard) にて放射活性を計測した。対照群の取り込みから基礎取り込み量を差し引いた値を100%として、試験化合物の各濃度にお

けるメチルー $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込み量を算出した。試験化合物がメチルー $\alpha$ -D-グルコピラノシドの取り込みを50%阻害する濃度（IC<sub>50</sub>値）を、ロジットプロットにより算出した。その結果は表2の通りである。

【0366】

【表2】

試験化合物	IC <sub>50</sub> 値 (nM)
実施例 2	6
実施例 3	41
実施例 43	12

【0367】

【発明の効果】

本発明の前記一般式（I）で表される縮合複素環誘導体、その薬理学的に許容される塩およびそれらのプロドラッグは、ヒトSGLT活性阻害作用を発現し、小腸でのグルコース等の糖質吸収を阻害し、或いは腎臓でのグルコースの再吸収を抑制して、血糖値の上昇を抑制若しくは血糖値を低下することができる。それ故、本発明により、糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症等の、高血糖症に起因する疾患に対する優れた予防または治療剤を提供することができる。

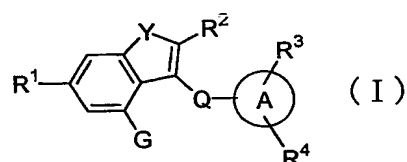
## 【書類名】 要約書

## 【要約】

【課題】優れたヒト SGLT 活性阻害作用を発現し、糖尿病、食後高血糖、耐糖能異常、糖尿病性合併症、肥満症等の高血糖症に起因する疾患の予防又は治療剤として有用な縮合複素環誘導体を提供する。

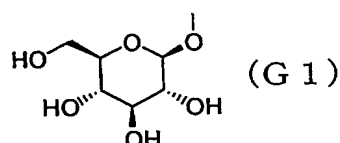
## 【解決手段】

## 【化 1】



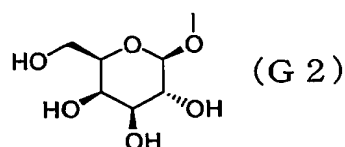
(R<sup>1</sup> は H、ハロゲン、OH 等；R<sup>2</sup> は H、ハロゲン又はアルキル；R<sup>3</sup> 及び R<sup>4</sup> は H、OH、ハロゲン等；Q はアルキレン等；環 A はアリール又はヘテロアリール；G は

## 【化 2】



又は

## 【化 3】



）で表される化合物、その薬理学的に許容される塩及びそれらのプロドラッグ。  
当該化合物を有効成分として含有させることにより、優れたヒト SGLT 1 及び／又は 2 活性阻害剤を製造することができる。

## 【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 0 9 7 1 5 2
受付番号	5 0 3 0 0 5 3 6 7 4 6
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 5 年 4 月 1 日

< 認定情報・付加情報 >

【提出日】 平成15年 3月31日

次頁無

特願 2 0 0 3 - 0 9 7 1 5 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 1 0 4 5 6 0 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 3 1 日

[変更理由]

新規登録

住 所

長野県松本市芳野 1 9 番 4 8 号

氏 名

キッセイ薬品工業株式会社